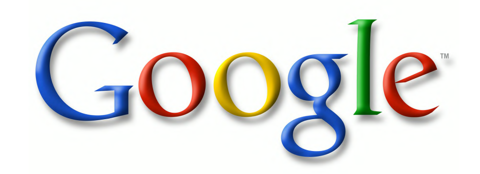
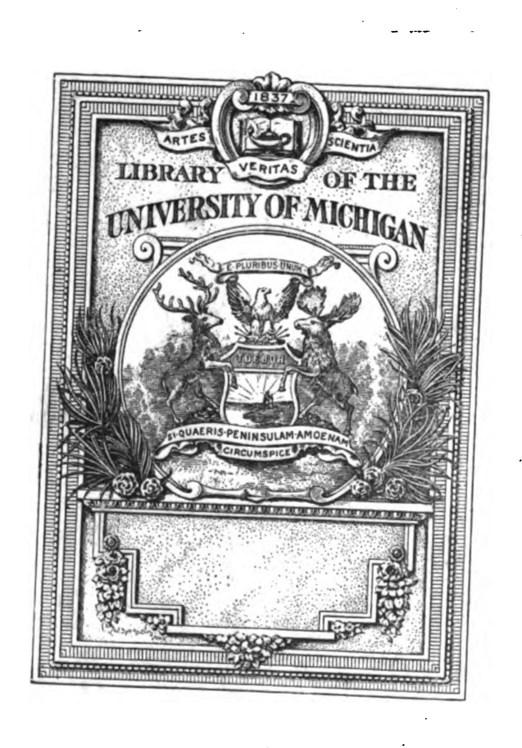
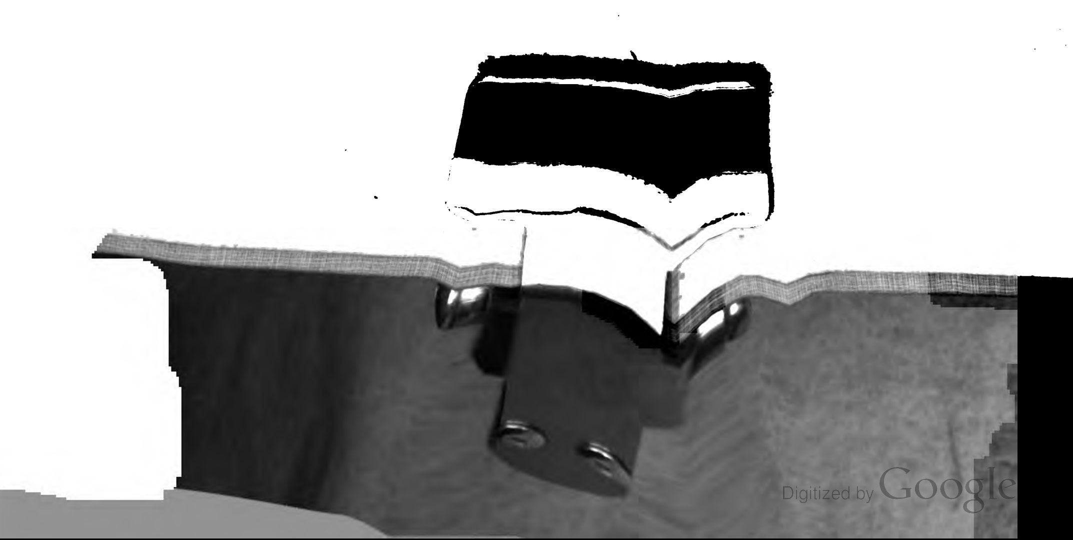
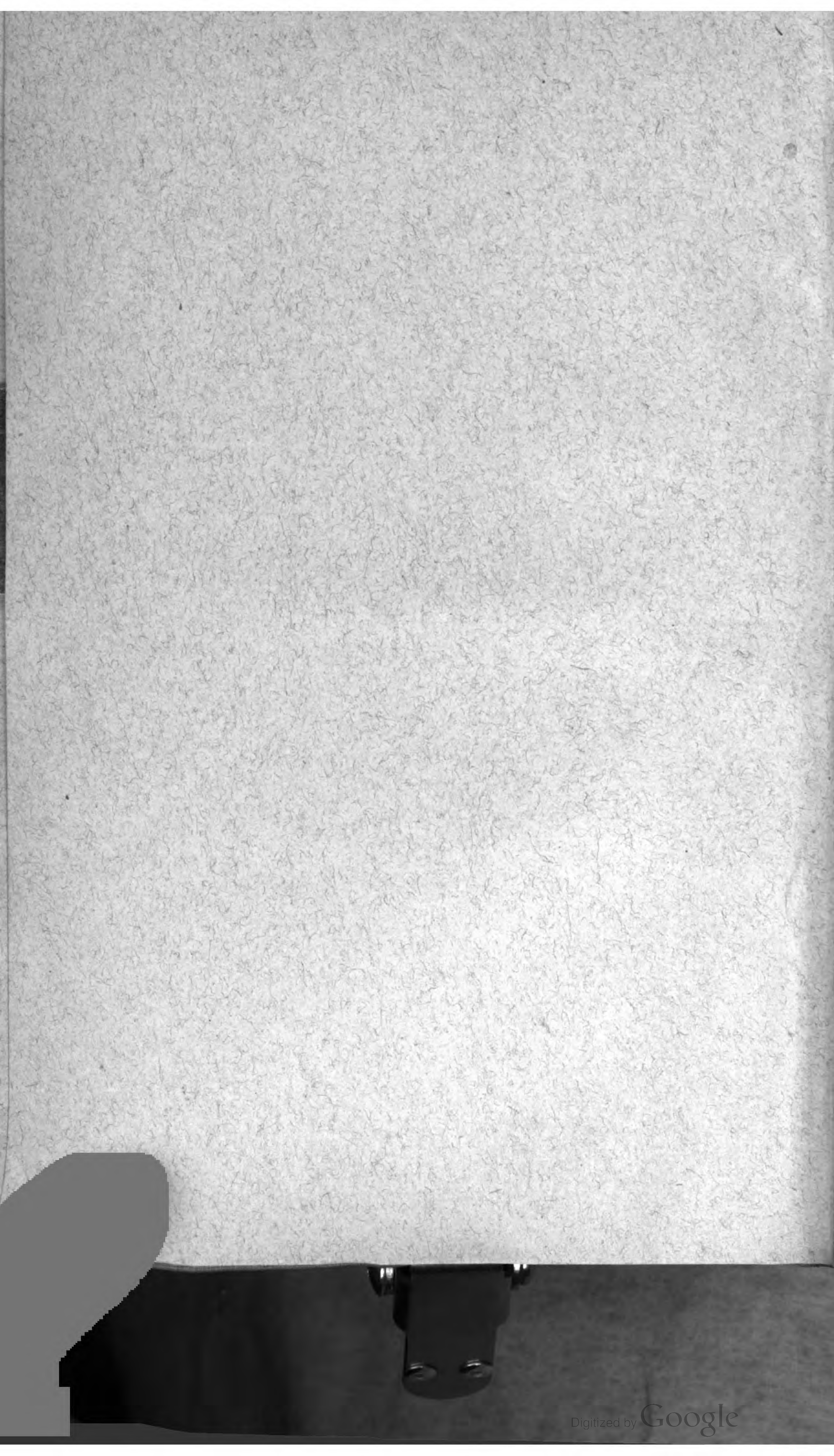


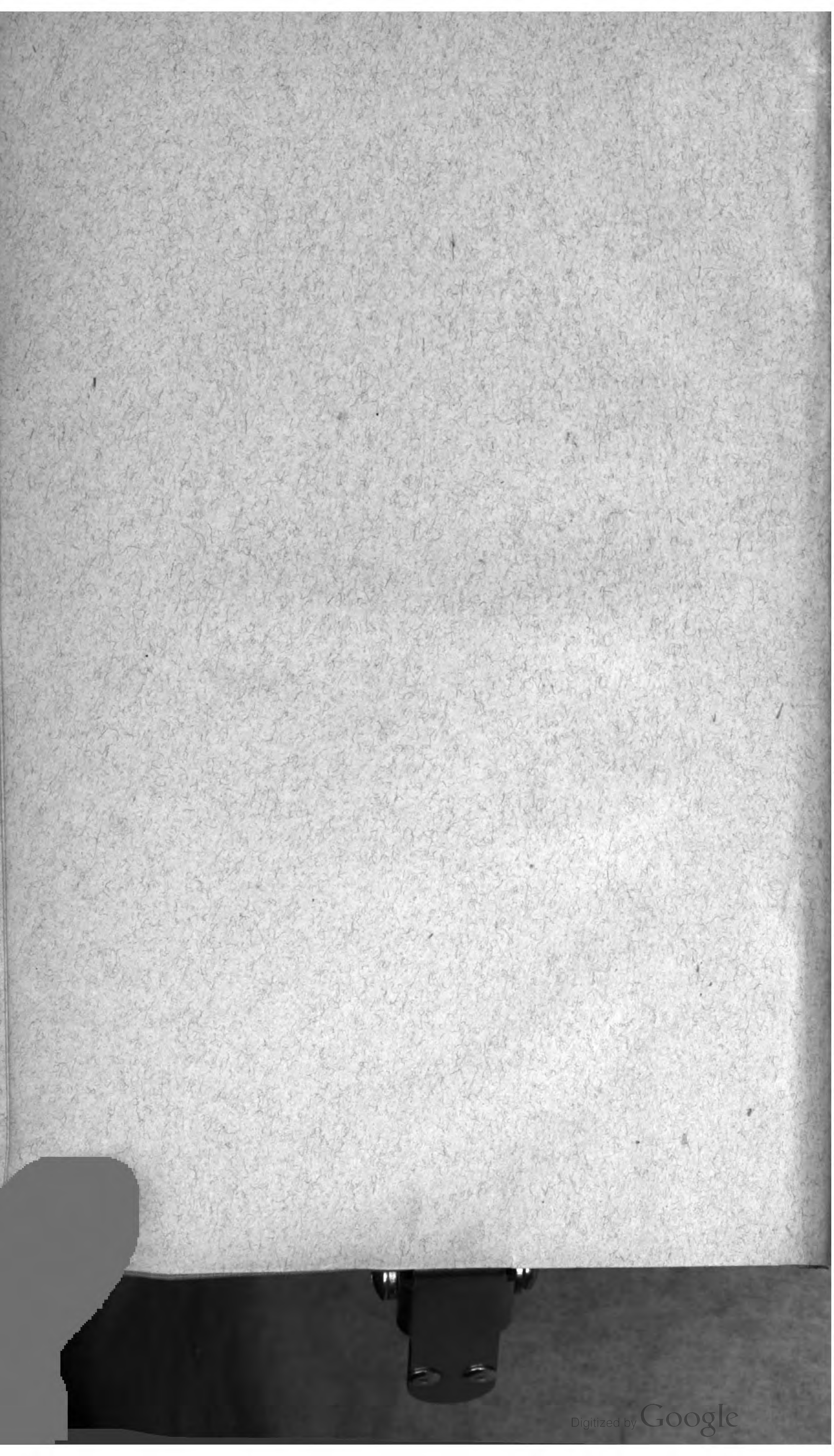


Beiträge zur
experimentellen Therapie


1837
ARTES
VERITAS
SCIENTIA
LIBRARY OF THE
UNIVERSITY OF MICHIGAN
E PLURIBUS UNUM
TUEBOR
SI QUAERIS PENINSULAM AMOENAM
CIRCUMSPICE







BEITRÄGE ZUR EXPERIMENTELLEN THERAPIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. DR. E. v. BEHRING, WIRKLICHER GEHEIMER RATH
DIRECTOR DES INSTITUTS FÜR HYGIENE UND EXPERIMENTELLE THERAPIE DER UNIVERSITÄT MARBURG.

HEFT 7.

I. Aetiologie und ätiologische Therapie des Tetanus.

Von

E. v. Behring.

II. Neue Mittheilungen über Rindertuberculosebekämpfung.

Von

Dr. med. **Paul H. Römer,**
Privatdocent und Vorsteher der Abtheilung für experimentelle Therapie des Instituts für Hygiene und experimentelle Therapie der Universität Marburg.

Mit 33 Tafeln.

BERLIN 1904.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW. UNTER DEN LINDEN 68.

BEITRÄGE
ZUR
EXPERIMENTELLEN THERAPIE

HERAUSGEGEBEN
VON

PROF. DR. E. v. BEHRING, WIRKLICHER GEHEIMER RATH
DIRECTOR DES INSTITUTS FÜR HYGIENE UND EXPERIMENTELLE THERAPIE
DER UNIVERSITÄT MARBURG.

HEFT 7.

I. Aetiologie und ätiologische Therapie des Tetanus.

Von

E. v. Behring.

II. Neue Mittheilungen über Rindertuberculosebekämpfung.

Von

Dr. med. **Paul H. Römer,**
Privatdocent und Vorsteher der Abtheilung für experimentelle Therapie
des Instituts für Hygiene und experimentelle Therapie der
Universität Marburg.

Mit 33 Tafeln.

BERLIN 1904.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW. UNTER DEN LINDEN 68.

AETIOLOGIE

UND

AETIOLOGISCHE THERAPIE

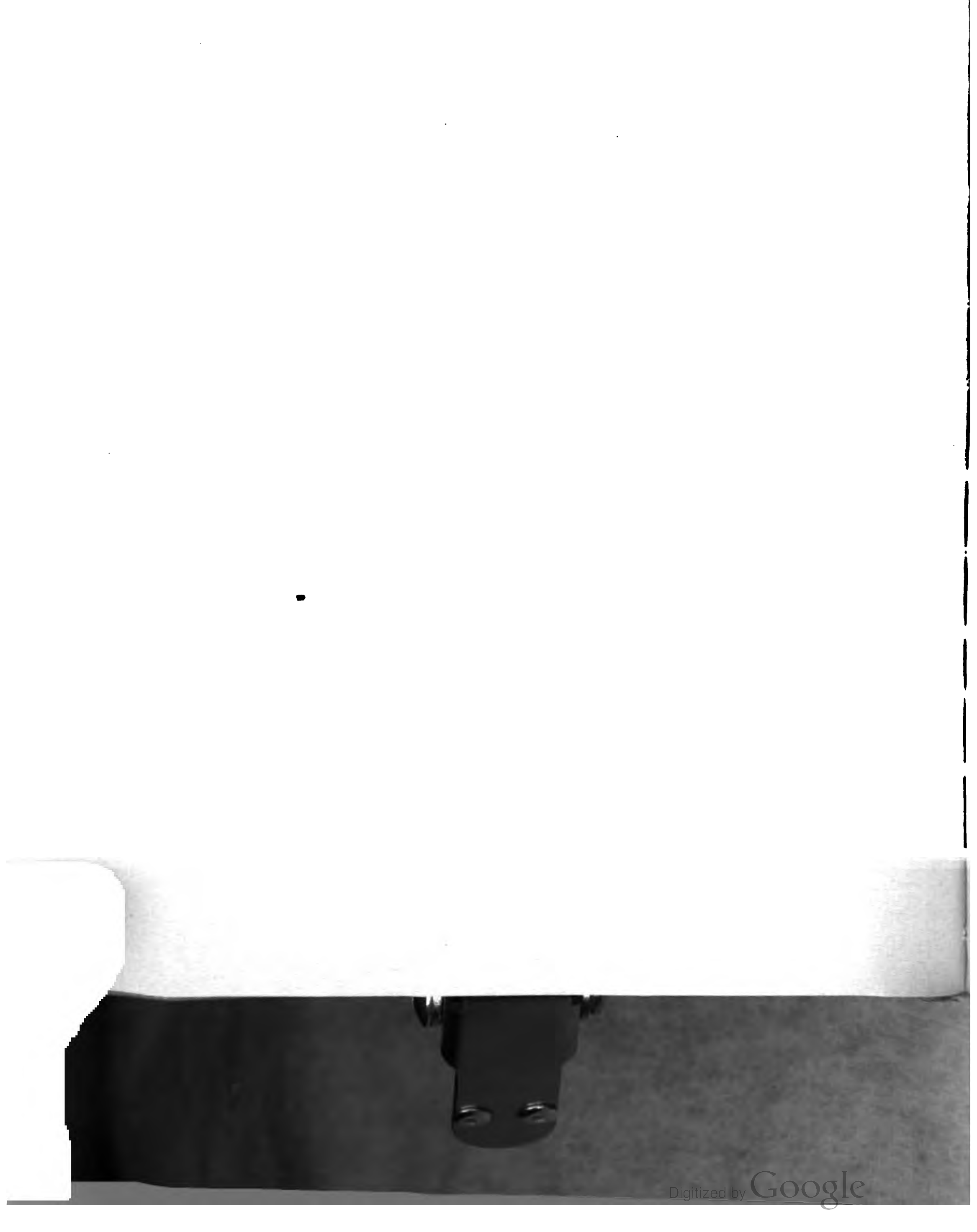
DES

TETANUS.

VON

E. v. BEHRING.

BERLIN 1904.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW. UNTER DEN LINDEN 68.



Erstes Kapitel.

Tetanusvirus, Tetanusgift und Tetanusantitoxin.

Der in der Regel sehr leicht zu diagnosticirende infectiöse Tetanus des Menschen ist zurückzuführen auf die Giftwirkung eines Bacillus, welcher nach seinen Wachthumsbedingungen, seinem Aussehen im mikroskopischen Bilde und seiner mit der Bildung ganz eigenthümlicher Riechstoffe einhergehenden Nährbodenzersetzung genügend gekennzeichnet ist. Dieser Bacillus, der zuerst von Nicolaier gesehene und künstlich gezüchtete Tetanusbacillus, bildet ausserordentlich widerstandsfähige Sporen, die häufig in Culturen am Ende eines dünnen Stäbchens wie eine kugelige Auftreibung hervortreten, so dass man an das Bild einer am Strohhalm hängenden Seifenblase erinnert wird. Das Missverhältniss zwischen Sporendurchmesser und Stäbchendicke kann auch weniger stark ausgesprochen sein, und man findet dann Stecknadel- oder Trommelschlägerformen; gelegentlich sieht man auch Uhrschlüsselformen, wenn nämlich die Sporenanlage nicht endständig, sondern mittelständig zu sein scheint. Ich sage absichtlich „zu sein scheint", weil in Wirklichkeit die Sporen immer endständig sind und als mittelständig nur vorgetäuscht werden durch Hinzufügung eines zweiten Stäbchens zu dem freien Pol der Spore. Der mit beginnender Sporenbildung immer dünner werdende Protoplast kann übrigens vollkommen verschwinden, und wir bekommen dann die Sporen als freiliegende runde Körper.

Die Tetanusbacillen sind schon bei Temperaturen, die nur wenig über 15° hinausgehen, entwicklungsfähig, wenn ihnen bei Ausschluss von freiem Sauerstoff Zerfallsprodukte organischer Substanzen als Nährstoffe zur Verfügung stehen. Ueberall, wo stinkende Fäulniss besteht, wo in der Natur die Entstehung von Schwefelwasserstoff, Ammoniak, salpetriger Säure und anderen sauerstoffarmen Körpern das Vorwalten von Reductionsprocessen anzeigt, z. B. auf Düngerstätten, in der Gartenerde, in den unteren Darmpartien der Säugethiere, kann man das Tetanusvirus vergesellschaftet mit vielen anderen anaëroben, aber auch aëroben Bacterien nachweisen, wenn das zu untersuchende Material in nicht zu kleiner Menge Meerschweinen unter die Haut gebracht wird. Um in möglichst einfacher Versuchsanordnung aus dem unter der Haut

auf diese Weise tetanisch gemachter Meerschweine verbleibenden Bacteriengemisch die Tetanusbacillen in Reincultur zu erhalten, habe ich in vielen Fällen die nachträgliche Uebertragung auf Mäuse durch intraperitoneale Injection bewährt gefunden.

Die Tetanusbacillen und ihre Dauerformen sind zu saprophytischer Existenz befähigt und sehr verbreitet in der Nähe menschlicher Wohnstätten, so dass die Gelegenheit zur epidemiologischen Tetanusinfection reichlich genug vorhanden ist.

In künstlichen Nährböden sind die Tetanusbacillen leicht zu züchten, wenn man nur dafür sorgt, dass der freie Sauerstoff irgendwie beseitigt wird. Ganz besonders gut gedeihen sie in der gewöhnlichen Nährgelatine, wenn diese hochgeschichtet wird. In Fleischpeptonbouillon kann man die Tetanusbacillen auch ohne Sauerstoffaustreibung zu üppigem Wachsthum bringen, wenn gleichzeitig andere Bacterien, z. B. die gewöhnlichen Heubacillen, mitgeimpft, oder wenn sie in ölüberschichtete, noch warme Bouillon reichlich übergeimpft werden.

Es ist sehr bemerkenswerth, dass die Infectiosität und die Giftproduction des Tetanusvirus in verunreinigten Culturen eher eine Zunahme als eine Abnahme erfährt. Bei vergleichenden Untersuchungen in meinem Marburger Institut sind die stärksten Tetanusgifte gerade aus Mischculturen gewonnen worden.

Bouillonculturen des Tetanusbacillus sind während der ersten Tage des Wachsthums durchweg getrübt, werden später aber klar, und die Bacillenmasse setzt sich am Boden ab. Ich bewahre die von 8—10 Tage alten Culturen abfiltrirte Flüssigkeit unter Toluol oder mit 0,5 proc. Carbolzusatz auf und benutze zur Giftwerthbestimmung und für die Antitoxinerzeugung mit Vorliebe Toluol-Bouillonfiltrate.

Die Giftwerthermittelung erfolgt in meinem Marburger Institut für den praktischen Gebrauch, d. h. zur Antitoxin erzeugenden Behandlung von Pferden, durch Feststellung des Antitoxin neutralisirenden Werthes, welchen ich den indirecten Giftwerth nenne.

Wir gehen dabei von einem Test-Antitoxin aus, welches in Trockenform aufbewahrt wird und in 1 Grm. 100 A. E. (Antitoxin-Einheiten) enthält = Tet. A. N^{100}.

Die jedesmalige Prüfungsdosis beträgt 0·00001 Grm. = $^{1}/_{1000}$ A. E. = Tet A. $N^{0{,}001}$, in welcher Dosis 40.000 —Ms enthalten sind.

Diejenige Giftmenge, welche mit $^{1}/_{1000}$ A. E. in 0·4 Ccm. Flüssigkeit Mäuse bei subcutaner Injection nach 4—5 Tagen an Tetanus sterben lässt, repräsentirt $^{1}/_{1000}$ G. E. oder 40.000 $\underline{+}$ms = Tet. T. $N^{0{,}001}$.

Ich bewahre nur solche Culturfiltrate auf, welche ursprünglich in 1 Ccm. mindestens 2,000.000 +ms = $^{1}/_{20}$ G. E. enthalten, also in der Menge von höchstens 0·02 Ccm. $^{1}/_{1000}$ A. E. bis L† (= Limes todt) zu neutralisiren im Stande sind.

Das Schema für die Prüfung gestaltet sich bei uns so, dass zunächst 2 Ccm. Tetanusantitoxinlösung, enthaltend $^{1}/_{100}$ A. E. oder 400·000 — Ms (= 0·0001 Grm. des Testantitoxins), gemischt werden mit 2 Ccm. von einer 10fachen Verdünnung des zu prüfenden Culturfiltrats, und dass man dann von dieser Mischung 0·4 Ccm. einer Maus unter die Haut spritzt. Bleibt die Maus ganz gesund, dann wird das Culturfiltrat be-

seitigt, wird sie aber tetanuskrank und stirbt am Tetanus nach frühestens 4 Tagen, dann ist mit diesem einen Versuch die Prüfung für uns beendet, und wir erklären das Gift für $^1/_{20}$fach. Stirbt die Maus aber sehr schnell an Tetanus, so wird die Prüfung fortgesetzt und zugesehen, ob auch noch mit 0·01 Ccm. Culturfiltrat $^1/_{1000}$ A. E. neutralisirt wird. Die giftigsten Culturfiltrate waren in meinen Versuchen $^1/_8$fach, d. h. sie enthielten in 1 Ccm. 5,000.000 + ms. Aus den Culturfiltraten kann man durch Ammonsulfatfällung und andere Concentrationsmethoden leichtlösliche Trockengifte gewinnen mit 200 Millionen + ms in 1 Grm. und darüber.

Sowohl in den Culturfiltraten selbst, wie in den daraus gewonnenen Trockenpräparaten wird der + ms-Werth (indirecter Giftwerth) allmählich kleiner, jedoch nicht in dem Grade, wie das der Fall zu sein pflegt beim directen Giftwerth, worunter ich die krankmachende Fähigkeit antitoxinfreier Tetanusgifte für Mäuse bei subcutaner Injection verstehe. Ganz frische Culturfiltrate haben annähernd ebensoviel + Ms, als + ms in 1 Ccm. 1 + ms ist dann für 1 Grm Lebend-Mäusegewicht (= 1 Ms) tödtlich nach 4—5 Tagen. Für die Bestimmung des directen Giftwerthes werden demgemäss von einem Bouillonculturfiltrate (B. K. F.) beispielsweise für 15 Grm. Gewicht (= $\mathfrak{Ms}^{15}$) 15 + ms subcutan (= sk) injicirt. Wird die Maus danach tetanisch und stirbt sie nach 4—5 Tagen, so ist 1 + ms von diesem Gifte = 1 + Ms; bleibt sie aber am Leben oder wird gar nicht krank, so muss man 2 + ms oder noch mehr + ms pro 1 Grm. Mäusegewicht (= 1 Ms) einspritzen, bis der Tod innerhalb 4 bis 5 Tagen (L† Werth) eintritt.

Ich bewahre seit 5 Jahren in grosser Menge eine Tetanusgiftlösung (IIa) auf, welche ursprünglich in 1 Ccm. 2,000.000 + ms und 2,000.000 + Ms enthielt. Gegenwärtig hat diese Giftlösung in 1 Ccm. immer noch 1,000.000 + ms, während der directe Giftwerth auf 5000 + Ms zurückgegangen ist, so dass nunmehr 1 + ms = $^1/_{200}$ + Ms, oder 1 + Ms = 200 + ms geworden ist.

Ausser den bisher genannten, durch Buchstabenzeichen wiederzugebenden Werthen + ms und + Ms sind noch zwei andere der Berücksichtigung würdig, welche ich + $\underline{\text{Ms}}$ und + $\underline{\text{ms}}$ schreibe, womit ich zum Ausdruck bringen will, dass die in Frage stehende Dosis von der geprüften tetanusgifthaltigen Flüssigkeit für Mäuse nicht tödtlich, sondern bloss vorübergehend krank machend ist.

Die von Tag zu Tag zunehmende Verallgemeinerung der tetanischen Erscheinungen bei progressivem Krankheitsverlauf wird durch die Zeichen „—“, „$\overline{=}$“ und „$\equiv$“ protokollirt, wobei „—“ localisirter, „$\overline{=}$“ über grössere Muskelpartien ausgedehnter, „$\equiv$“ allgemeiner Tetanus bedeutet. Sind keinerlei Krankheitserscheinungen bemerkbar, so schreibe ich „0“.

Wie für mein Tetanusgift IIa sich im Sommer 1902 die vorstehend charakterisirten Werthe gestalteten, kann aus den nachfolgend wiedergegebenen Original-Protokollen erkannt werden, aus welchen gleichzeitig hervorgehen dürfte, dass wir in Marburg uns nicht ohne Erfolg darum bemüht haben, die Prüfungsergebnisse ganz kurz und doch in nicht misszuverstehender Weise zu verzeichnen.

1.

Ms^{10,5}	18/VII 02	19/VII 02 0	
Nr. 3085	In 4 Ccm. { 0·21 Ccm. Tet. G. IIa	20/VII 02 – ?	Ergebniss:
	$^{1}/_{100}$ A. E.*)	21/VII – ?	1 Ccm. =
	Davon: 0·4 Ccm. sk.	22/VII —	1,900.000 + ms
		23/VII —	
		1/VIII 0	

2.

Ms^{10,5}	18/VII 02	19/VII 02 0	
Nr. 3087	In 4 Ccm. { 0·23 Ccm. Tet. G. IIa	20/VII – -	Ergebniss:
	$^{1}/_{100}$ A. E.	21/VII = =	1 Ccm. =
	Davon: 0·4 Ccm. sk.	22/VII †	1,740·000 + ms

3.

Ms^{12,5}	9/VIII 02	10/VIII 02 0	
Nr. 3119	0·5 Ccm. $^{1}/_{2000}$ Tet. G. IIa =	11/VIII 02 0?	
	0·00025 Ccm. sk.	12/VIII 02 —–	Ergebniss:
		13/VIII 02 ——	1 Ccm. =
		14/VIII 02 —–	50.000 + Ms
		15/VIII 02 ——	
		20/VIII 02 0	

4.

Ms^{10}	15/VIII 02	16/VIII 02 . —	
Nr. 3126	0·4 Ccm. $^{1}/_{300}$ Tet. G. IIa =	17/VIII 02 - - -	Ergebniss:
	0·00134 Ccm sk.	18/VIII 02 . - .	1 Ccm. =
		19/VIII 02 ≡	7500 + Ms.
		20/VIII †	

*) Um zu der Mischung in Protokoll Nr. 1 zu gelangen, wurden in 2 Ccm. 1 proc. Kochsalzlösung 0,21 Ccm. Tet. G. und 0.0001 Grm. Tet. A. N^{100}, gleichfalls in 2 Ccm. gelöst, zusammengegossen. 0,4 Ccm. dieser Mischung enthalten dann 0,021 Ccm. Tet. G. IIa und $^{1}/_{1000}$ A. E.

Bei der Berechnung des Prüfungsergebnisses in den Protokollen 1 und 2 wird davon ausgegangen, dass $^{1}/_{1000}$ A. E. = 40,000 —Ms ist, und dass bei der Maus Nr. 3085 mit 0,021 Grm. der + msWerth (L—Werth), mit 0,023 Ccm. bei der Maus Nr. 3087 der + msWerth (L†Werth) erreicht wurde. Wenn nun 0,021 Ccm. Tet. G. IIa von 40.000 —Ms bis zu L—, und 0,023 Ccm. Tet. G. IIa von 40.000 —Ms bis zu L† im Giftwerth reducirt werden, dann werden zur Erreichung des L†Werthes gegenüber 1 Ccm. Tet. G. IIa $\frac{40.000}{0,023}$ = ca. 1,740.000 —Ms erforderlich sein, woraus sich die entsprechenden + ms und + ms Werthe von selbst ergeben.

Bei der zahlenmässigen Berechnung dieser indirecten Giftwerthe lassen wir das Körpergewicht der Mäuse ausser Acht, weil unzählige

Einzelversuche gezeigt haben, dass innerhalb der Schwankungen von 10 bis 15 Grm. Mäusegewicht keine nennenswerthen Unterschiede in den indirecten Limeswerthen zu constatiren sind.

Dagegen darf für die Bestimmung des directen Giftwerthes das Körpergewicht nicht vernachlässigt werden, und ich berechne diesen Werth deswegen nicht unter Zugrundelegung von 𝔐𝔰-Einheiten, sondern von Ms-Einheiten, d. h.: ich rechne nicht mit Mausindividuen, sondern mit Gramm-Mäusegewicht. Eigentlich müsste man für ganz genaue Untersuchungen noch unterscheiden zwischen Ms von jungen und Ms von alten Mäusen. Solche Unterschiede machen sich jedoch bei der vergleichenden Prüfung kaum bemerkbar, wenn es sich nicht um gravide oder kranke Thiere handelt. Diese werden aber principiell von unseren Untersuchungen ausgeschaltet.

Demgemäss wird in den Protokollen 3 und 4 gerechnet: $12 \cdot 5 \times 2000 \times 2 = 50.000 + \underline{Ms}$ für Nr. 3119 und $10 \times 300 \times 2 \cdot 5 = 7500 +$ Ms für Maus Nr. 3126.

Aus den Protokollen 3 und 4 lässt sich berechnen, dass von dem Tetanusgift II a $1 + \underline{Ms} = \frac{3}{20} +$ Ms ist, d. h. dass die krankmachende Dosis $6^2/_3$ mal kleiner ist wie die tödtliche. Man muss 0,0011 Ccm. der krankmachenden Dosis (= 0,00025 Ccm. IIa) hinzufügen, um vom L—Werth zum L†Werth anzusteigen. Aus den Protokollen 1 und 2 geht aber hervor, dass von demselben Gift 0,0011 Ccm. nicht genügen zur Erreichung des L†Werthes, wenn man diese Giftdosis einer antitoxinhaltigen Mischung mit dem L—Werth hinzufügt.

Die der Maus Nr. 3085 eingespritzte Mischung enthielt in 0,4 Ccm. neben $^1/_{1000}$ A. E. 0,021 Ccm. Tet. G. IIa, und wir mussten zu dieser Mischung noch 0,002 Ccm. Tet. G. IIa zusetzen, um für die Maus Nr. 3087 den L†Werth zu bekommen.

Wird der Giftzusatz, welcher erforderlich ist zur Verwandlung einerseits des directen L—Werthes in den directen L†Werth mit „d“, andererseits des indirecten L—Werthes in den indirecten L†Werth mit „D“ bezeichnet, so ist d = 0,0011, D = 0,002. Der Unterschied von d und D wird nun um so grösser, je mehr Antitoxin die Mischung mit dem L—Werth enthält. Haben wir beispielsweise Antitoxin und Gift im folgenden Verhältniss gemischt:

In 4 Ccm. } 2,2 Ccm. Tet. G. IIa
$^1/_{10}$ A. E.,

und bringen wir davon einer Maus 0,4 Ccm. unter die Haut, dann wird damit gleichfalls der L—Werth erreicht; wollen wir diesen aber in L†Werth verwandeln, dann müssen der Mischung statt 0,002 Ccm. 0,2 Ccm. Tet. G. IIa hinzugefügt werden, sodass also in diesem Fall D 200 mal grösser ist als d. Diese interessante Thatsache hat Knorr (1897) in meinem Institut festgestellt. Ehrlich hat ähnliche Beobachtungen im Klinischen Jahrbuch (1897) gelegentlich der Mittheilung seiner Untersuchungen über Diphtheriegifte veröffentlicht und seine Toxoid-Theorie unter Zugrundelegung des D Werthes bei gleichzeitiger Annahme eines in einfachen Zahlenverhältnissen eintretenden Giftzerfalls entwickelt. Ich komme darauf noch an anderer Stelle zurück.

Wir können auch für antitoxinhaltiges Tetanusgift einen d Werth berechnen. Gesetzt den Fall, dass wir das Tet. G. IIa zur Prüfung bekämen, nachdem ihm ohne unser Wissen soviel Antitoxin zugesetzt ist, dass mit 0,4 Ccm. für Mäuse von 10 Grm. Gewicht der L†Werth erreicht wird, so enthält 1 Ccm. dieser Mischung 25 + Ms. Wir erhalten dann den d Werth, wenn experimentell festgestellt wird, mit welcher kleinsten Dosis dieses Giftes der L—Werth erreicht wird. Dabei zeigt sich, dass das antitoxinhaltige Gift einen sehr grossen d Werth besitzt, der in einigen Versuchsreihen annähernd auf 1000 berechnet werden konnte, sodass also 1 + Ms = ca. 1000 + $\underline{\text{Ms}}$ wurde.

Man kann auch auf anderem Wege solche Giftmodificationen bekommen, deren d Werth eine sehr bedeutende Grösse enthält. So kann man durch Sonnen-Belichtung frischer Culturfiltrate es erreichen, dass 1 + Ms = 100 + $\underline{\text{Ms}}$ und darüber wird.

Tetanusgifte mit sehr hohem d Werth eignen sich für Immunisirungs- und Antitoxingewinnungszwecke viel besser, als Tetanusgiftlösungen mit kleinem d Werth, in welcher Thatsache der Grund dafür zu suchen ist, dass ich mich mit der Bestimmung dieser Werthe so eingehend beschäftige. Ein allgemein gültiger Ausdruck für den d Werth wird erhalten durch Ansetzen der Gleichung: $d = \frac{+\underline{\text{Ms}}}{+\text{Ms}}$. Wie wir weiter unten sehen werden, kommt dem d Werth auch eine sehr grosse theoretische Bedeutung zu.

Schon oben wurde erwähnt, dass mein Tet. G. IIa eine in grosser Quantität seit langer Zeit aufbewahrte Giftlösung ist. Sie besteht aus Bouillonculturfiltraten, die während der Jahre 1897, 98 und 99 in einen 50 Liter fassenden Ballon gegossen wurden. Die zur Gifterzeugung benutzte Cultur stammt von einem im Jahre 1895 untersuchten Tetanusfall beim Menschen; sie lieferte nicht immer gleich starke Gifte, und es wurden in den Ballon nur solche Filtrate hineingegossen, deren Mindestwerth $1\frac{1}{2}$ Millionen + ms betrug. Anfänglich wurde auch der directe Giftwerth der Filtrate stets mitbestimmt, wobei gefunden wurde, dass ganz frische Filtrate in 1 Ccm. annähernd ebenso viele + Ms, wie + ms enthielten. Die Culturfiltrate waren demgemäss in frischem Zustande „Gleichgifte“ (1 + Ms = 1 + ms). Als dann im Jahre 1899 der Ballon vollständig gefüllt und mit Toluol überschichtet war, wurden in 1 Ccm. der Mischung 2,000.000 + ms, dagegen nur 300.000 + Ms gefunden. Seit 1899 ist der Ballon-Inhalt zu Antitoxingewinnungszwecken, für Versuche über Giftconcentration u. s. w. benutzt worden; nie wurde aber dem übrigbleibenden Inhalt neues Gift hinzugefügt, so dass im Laufe der letzten Jahre an immer der gleichen Giftflüssigkeit unsere Studien über toxische Veränderungen angestellt werden konnten.

Ich stelle hierunter die Ergebnisse der von Zeit zu Zeit durch Mäuseversuche vorgenommenen Hauptprüfungen übersichtlich zusammen.

1. Frische Culturfiltrate 1897 bis 1899 1 Ccm. = ca. $\left\{\begin{array}{l}2{,}000.000 + \text{ms}\\ 2{,}000.000 + \text{Ms}\end{array}\right.$
2. Ballon IIa-Gift Juli 1899: . . 1 Ccm. = ca. $\left\{\begin{array}{l}2{,}000.000 + \text{ms}\\ 300.000 + \text{Ms}\end{array}\right.$



3.	Ballon IIa-Gift Juli 1901:	1 Ccm. = ca.	1,900.000 + ms 100.000 + Ms
4.	„ „ Juli 1902:	1 Ccm. = ca.	1,740.000 + ms 7.500 + Ms
5.	„ „ Januar 1903:	1 Ccm. = ca.	1,640.000 + ms 6.000 + Ms
6.	„ „ Juni 1903:	1 Ccm. = ca.	1,000.000 + ms 5.000 + Ms

Man sieht also, dass im Laufe von ca. 6 Jahren der directe Giftwerth von IIa um das 400Fache verringert worden ist, der indirecte aber nur um die Hälfte. Anfangs waren die Culturfiltrate, aus welchen IIa zusammengesetzt ist, Gleichgifte; jetzt ist 1 + Ms = 200 + ms ($^1/_{200}$ Gift).

Der + ms Werth hat in Wirklichkeit wahrscheinlich überhaupt keine Veränderung erfahren. Ich möchte diese Vermuthung durch folgende Ueberlegung begründen.

Wir prüfen den indirecten Giftwerth an Mäusen immer nach dem Schema:

Ms $^{10\text{ bis }15}$	In 4 Ccm. { $^1/_{100}$ A. E. ? Tet. G. Davon 0,4 Ccm. sk = L †.

Die Prüfungsdosis der Culturfiltrate, welche Tet.G. IIa zusammensetzen, war nun ursprünglich in diesem Schema bei einem Gehalt von 2,000 000 + ms pro 1 Ccm. (Tet.TN $^{0.05}$) = 0,02 Ccm., im Juli 1899 war sie gleichfalls noch 0,02 Ccm., sie ist jetzt aber auf 0,04 Ccm. angestiegen. Die frischen Culturfiltrate enthielten in ihrer Prüfungsdosis

0,02 × 2,000.000 + Ms = 40.000 + Ms, dagegen
IIa im Juli 1899: 0,02 × 300.000 + Ms = 6.000 + Ms,
IIa im Juni 1903: 0,04 × 5.000 + Ms = 200 + Ms.

Es waren also für Maus-Individuen im Juni 1903 in der Prüfungsdosis 0,04 Ccm. viel weniger + Ms enthalten als 1899 in 0,02 Ccm. Nun halte ich es nach den bisherigen Erfahrungen für ganz sicher, dass Tet.G. IIa bei der fortgesetzten Aufbewahrung in 1 Ccm. immer weniger + Ms enthalten wird. Gesetzt den Fall, dass nach weiteren 10 Jahren der directe Giftwerth auf 100 + Ms pro 1 Ccm. zurückgegangen sein wird, und wir wollten dann die ursprüngliche Prüfungsdosis 0,02 Ccm. zur Feststellung des indirecten Giftwerthes nehmen, dann ist es ganz klar, dass beispielsweise bei einer Maus von 10 Grm. Gewicht der L † Werth nicht erreicht werden kann, weil ja die Maus durch 0,02 × 100 = 2 + Ms auch dann nicht getödtet werden könnte, wenn dem Gift gar kein Antitoxin zugesetzt wird. Eine Maus von 10 Grm. Gewicht (Ms ^{10}) braucht eben 10 + Ms als tödtliche Minimaldosis. Wir müssen deswegen mindestens 10 + Ms in der Prüfungsdosis haben, um zu L † zu gelangen, und das würde nach 10 Jahren erst mit der Prüfungsdosis 0,1 Ccm. Tet. G. IIa erreicht sein. Ich hoffe, dass diese Auseinandersetzung genügend klar legt, warum bei beträchtlich abnehmendem directem Giftwerth der indirecte Giftwerth auch dann niedriger erscheinen muss, wenn



in Wirklichkeit der Antitoxin-neutralisirende Werth sich nicht verändert hat.

Ich brauche aber gar nicht deductiv zu schliessen, dass im Juni 1903 mit 1,000.000 + ms pro 1 Ccm. Tet. G. IIa der indirecte Giftwerth zu niedrig angegeben wird, sondern kann für diese Behauptung auch experimentelle Beweise von verschiedener Art beibringen.

1. Fügt man der im Juni 1903

hergestellten Mischungsdosis $\left.\begin{matrix}\text{0,03 Ccm. Tet. G. IIa} \\ \text{1/1000 A. E.}\end{matrix}\right\}$ mit dem L_0Werth

anderes Tetanusgift hinzu, so lässt sich zeigen, dass in diesem Mischungsverhältniss noch ein Giftüberschuss vorhanden ist, welcher die krankmachende Wirkung der zugefügten Giftdosis verstärkt.

2. Man kann ferner einen höheren indirecten Giftwerth dadurch nachweisen, dass man Antitoxin und Gift zwar im gleichen Verhältniss, aber in stärkerer Concentration zur Prüfung wählt, wodurch in die Prüfungsdosis mehr + Ms hineingelangen.

3. Man kann weiter dieselbe Concentration und dasselbe Mischungsverhältniss beibehalten, aber die Zahl der + Ms dadurch vermehren, dass eine grössere Quantität von der Mischung subcutan eingespritzt wird. Bei Mäusen ist das nicht gut angängig; wir werden aber sehen, dass es im Princip ganz gleichgiltig ist, welche Thierart wir zur Bestimmung des indirecten Giftwerthes wählen, und wir können somit das Vorhandensein eines Giftüberschusses durch die Wahl von grösseren Thieren bei solchen Mischungsverhältnissen noch mit voller Sicherheit nachweisen, die im Mäuseversuch gar keinen Giftwerth mehr erkennen lassen.

4. Endlich können wir zur Ermittelung des wahren indirecten Giftwerthes die Thatsache verwerthen, dass der directe Giftwerth nicht für alle Thierarten in gleichem Verhältniss reducirt wird, dass z. B. seine Verminderung im Tet. G. IIa für Kaninchen viel weniger bemerkbar ist als für Mäuse (s. u.).

Bei den Aenderungen der Versuchsanordnung zum Zweck der Ermittelung des indirecten Giftwerthes sind jedoch sehr subtile Berechnungen anzustellen über anzubringende Correcturen an den nackten Prüfungsergebnissen, wenn wir die Prüfungsdosen vergrössern oder andere Thiere in den Versuch hineinnehmen, sodass ich, so lange es irgend geht, mich immer streng an das oben beschriebene Prüfungsschema halte.

In früherer Zeit habe ich grosse Quantitäten von Tetanusgift, welches für Mäuse nur wenig oder garnicht giftig geworden war, als werthlos beseitigt. Seitdem ich weiss, dass solche Gifte ihren indirecten Giftwerth beibehalten und für die Antitoxingewinnung an Werth noch gewonnen haben durch ihre Abschwächung, bewahre ich sie sorgfältig auf, und das Tet. G. IIa wird mir wahrscheinlich dann am werthvollsten sein, wenn es für Mäuse ganz ungiftig geworden sein wird. Schon jetzt hat es nicht die geringste Gefahr, mit IIa Pferde in kurzer Zeit zu hohen Immunitätsgraden mit bedeutendem Antitoxingehalt zu bringen, während mir bei der Benutzung frischer Culturfiltrate für die Pferde-Immunisirung immer ein nicht unbeträchtlicher Procentsatz der Thiere an Tetanus zu Grunde ging. Für die Herstellung der sogenannten Grund-Immunität benutzte ich vor dem Jahre 1895 Jodtrichloridgifte, ohne zu

wissen, dass das Jodtrichlorid in kurzer Zeit qualitativ dieselbe Veränderung, nämlich die einseitige Verminderung des directen Giftwerthes, bewirkt, die wir als Folgeerscheinung des langen Aufbewahrens unter Toluol kennen gelernt haben.

Derartig modificirte Tetanusgifte, deren directer Giftwerth sehr viel kleiner geworden ist als der indirecte Giftwerth, nenne ich „abgeschwächte“ Gifte. In meinen „Beiträgen zur experimentellen Therapie“ habe ich im ersten und zweiten Heft eine grosse Zahl von Agentien aufgezählt, welche eine solche Giftabschwächung bewirken können. Insbesondere gehören dahin die ganz allmählich abschwächende Wirkung atmosphärischer Agentien, welche durch Belichtung sehr beschleunigt werden kann, die Contactwirkung mancher Metalle, von welchen Palladium-Präparate (Palladium-Asbest, Palladium-Schwamm und Palladium-Moor) obenan zu stellen sind, die Blutpassage im lebenden Kaninchenkörper und eine Reihe von chemischen Präparaten, unter welchen ich das Jodtrichlorid am genauesten studirt habe.

Dem gegenüber wird durch viele andere Agentien sowohl der directe wie der indirecte Giftwerth vernichtet. In dieser Beziehung stehen obenan das Tetanusantitoxin und hohe Temperaturgrade, wenn sie auf das gelöste Tetanusgift einwirken und zur definitiven Entgiftung führen.

Es schliesst sich hier die Frage an, ob es auch möglich ist, einseitig den indirecten Giftwerth zu vermindern. Das ist mir nun bei frischen Tetanusgiften nie gelungen, dagegen kann man bei stark abgeschwächten Giftlösungen den directen Giftwerth erhalten und dabei den indirecten Giftwerth sehr bedeutend vermindern durch Ammonsulfatbehandlung.

Von den Mitteln zur vollen Giftconservirung haben sich mir am besten bewährt die Pyrogallussäure und ein Kochsalzzusatz bis zu 10%. Auch ein mässiger Zusatz von Quecksilberchlorid oder übermangansaurem Kali übt conservirende Wirkung aus.

Ich muss scharf betonen, dass alle bisher berichteten Thatsachen an meiner Tetanusgiftlösung IIa im Mäuseversuch festgestellt worden sind, und dass es einer besonderen Untersuchung darüber bedarf, ob sie übertragen werden dürfen auf Tetanusgifte von anderer Herkunft und auf die Prüfungen an anderen Thieren.

Wie wenig das für eine ganze Reihe von Beziehungen zutrifft, wird sofort erkannt werden, wenn ich jetzt über meine Erfahrungen bei der Prüfung des Tet. G. IIa im Kaninchenversuch und im Meerschweinversuch berichte.

Zur kurzen Kennzeichnung der Giftprüfungsergebnisse in Kaninchenversuchen benutze ich analoge Abkürzungen wie in den Mäuseversuchen, nämlich:

1. Entsprechend dem Ausdruck für das Versuchs-Individuum, unter Angabe des Körpergewichts, z. B. für Maus 15 Grm. schwer $= \mathfrak{Ms}^{15}$, wird geschrieben für ein Kaninchen von 1000 Grm. Gewicht: „$\mathfrak{K}^{1000}$“.
2. Statt 1 Ms (1 Grm. Mäusegewicht): 1 K.
3. Statt 1 + Ms (tödtliche Minimaldosis für 1 Grm. Mäusegewicht = L† für 1 Ms): 1 + K.

4. Statt 1 + $\underline{\text{Ms}}$ (krankmachende Minimaldosis für 1 Grm. Mäusegewicht = L— für 1 Ms): 1 + $\underline{\text{K}}$.

5. Statt 1 + ms (tödtliche Minimaldosis der Mischung von Tetanusgift mit $^1/_{1000}$ AE für 1 Maus-Individuum = L† für 1 𝔐𝔰): 1 + k.

6. Statt 1 + $\underline{\text{ms}}$ (L— für 1 𝔐𝔰): 1 + $\underline{\text{k}}$.

7. Statt 1 — Ms (1 + ms in vitro neutralisirende Antitoxindosis): 1 — K.

8. Statt d für Mäuse $\left(\frac{+\underline{\text{Ms}}}{+\text{Ms}}\right)$: d für Kaninchen = $\frac{+\underline{\text{K}}}{+\text{K}}$.

Im Meerschweinversuch gelten die Zeichen 𝔐, ˙M, 1 + M u. s. w.

Ueber meine Meerschweinversuche kann ich kurz hinweggehen mit folgenden Bemerkungen:

Der directe Giftwerth der frischen Culturfiltrate, sowie des für Mäuse allmählich sich abschwächenden Tetanusgiftes IIa, war durchschnittlich immer 5—6 Mal höher als der Mäusewerth. Er betrug ursprünglich in den frischen Culturfiltraten 10,000.000 + M und war im Juli 1902, als das Gift auf 7500 + Ms abgeschwächt war, bloss noch = 50,000 + M. Auch der dWerth für Meerschweine unterschied sich nie wesentlich vom dWerth für Mäuse.

Der + mWerth war stets gleich dem + msWerth, so dass es ganz gleichgültig war, ob ich den indirecten Giftwerth an Mäusen oder an Meerschweinen prüfte. Wir können demgemäss auf den Ausdruck „+m“ ganz verzichten, da 1 + ms unter allen Umständen = 1 + m ist, und umgekehrt ist dann selbstverständlich auch 1 — Ms stets = 1 — M, d. h. unter Voraussetzung einer gleichen Prüfungsdosis vom Gift giebt die Antitoxinbewerthung im Mäuseversuch und im Meerschweinversuch identische Resultate. Dagegen fällt der DWerth für Meerschweine (= + m minus + $\underline{\text{m}}$) in der Regel anders aus, als der DWerth für Mäuse, worauf schon Buchner aufmerksam gemacht hat.

Eine genauere Besprechung erfordern die Kaninchenversuche, weil sie zum Theil zu einer ganz anderen Beurtheilung der giftigen Eigenschaften von IIa führen, als man nach den in Mäuseversuchen und Meerschweinversuchen gewonnenen Ergebnissen erwarten sollte.

Der + kWerth kann freilich gleichfalls als identisch mit dem + msWerth und + mWerth gesetzt werden, wie überhaupt für alle von mir untersuchten Thierarten (Ziegen = ℨ, Schafe = 𝔖𝔠𝔥, Rinder = ℜ𝔡, Pferde = 𝔓𝔣, Tauben = 𝔗, Hühner = ℌ, Enten = 𝔈, Gänse = 𝔊) der antitoxinneutralisirende (indirecte) Giftwerth immer derselbe bleibt, in dem Sinne, dass eine Mischung von Antitoxin und Gift, die für eine Thierart einen Giftüberschuss enthält, auch für alle anderen Thierarten giftige Eigenschaften besitzt. Der krankmachende Effect des Giftüberschusses muss naturgemäss ein anderer sein, wenn die Giftempfindlichkeit der mit einander zu vergleichenden Thierarten wesentlich verschieden ist, wie die nachfolgenden Erwägungen zeigen.

Kaninchen sind gegenüber den frischen Filtraten der Culturen von denjenigen Tetanusbacillen, mit welchen wir es hier zu thun haben, viel weniger giftempfindlich als Mäuse und Meerschweine. 1 Ccm. der frischen Culturfiltrate enthielt, bei 2,000.000 + Ms und 10,000.000 + M, nur 16.000 + K für grosse Kaninchen. Wenn man

nun einem Kaninchen von 2000 Grm. ($\mathfrak{K}^{2000}$) dieselbe Dosis mit dem L†Werth für Mäuse und Meerschweine = 0,4 Ccm. von der Mischung in 4 Ccm. $\left\{\begin{array}{l}\frac{100}{} \text{ A. E.} \\ 0{,}2 \text{ Ccm. Tet.-G. IIa}\end{array}\right.$ einspritzen würde, also neben dem Antitoxin im Ganzen 0,02 Tet.-G. IIa = $\frac{16\,000}{50}$ = ca. 300 + K, so würde für $\mathfrak{K}^{2000}$ unter keinen Umständen mit dieser Dosis L † erreicht werden, auch dann nicht, wenn wir sie ohne Antitoxin geben würden, da ja 300 + K nur für 300 Grm. Kaninchengewicht (= 300 K) die tödtliche Minimaldosis repräsentiren. Zufolge dieser Ueberlegung werden wir zur Feststellung des indirecten Giftwerthes viel grössere Prüfungsdosen in die Mischung von Antitoxin und Gift hineinnehmen müssen. Ich habe die Versuchsanordnung so gestaltet, dass ich 1899 einem kleinen Kaninchen das 100fache Multiplum in 4 Ccm einspritzte, also in 4 Ccm. $\left\{\begin{array}{l}1/40 \text{ A. E.} \\ 2{,}0 \text{ Ccm. Tet.-G. IIa,}\end{array}\right.$ und gleichzeitig einem Meerschwein und einer Maus von dieser Mischung je 0,4 Ccm., wonach für alle 3 Thiere der gleiche LWerth erreicht wurde, bemerkenswerther Weise aber nicht der L†Werth, sondern der L—Werth.

Diese Beobachtung, dass der relative Antitoxinbedarf zur Tetanusgiftneutralisirung in vitro mit steigender Dosirung immer geringer wird, hat ganz allgemeine Giltigkeit. Das ist um so mehr auffallend, als für das Diphtherieantitoxin sich die Sache gerade umgekehrt verhält. Der relative Antitoxinbedarf zur Diphtheriegiftneutralisirung wird mit steigender Dosirung immer grösser. In meiner Arbeit „Experimentelle Begründung der antitoxischen Diphtherietherapie“ (Deutsche Klinik. v. Leyden und Klemperer. Bd. I. 1901) habe ich übrigens mitgetheilt, dass diese Sätze auch für den Fall Geltung haben, dass Antitoxin und Gift getrennt den Thieren gegeben werden.

Worauf es mir hier vor Allem ankommt, ist die Betonung der Thatsache, dass der indirecte Giftwerth unter allen Umständen principiell gleich gefunden wird, welche Thierart man auch zu seiner Feststellung wählen möge.

Von diesem wichtigen Ergebniss habe ich practischen Gebrauch gemacht in meinen Immunisirungsversuchen bei grossen Thieren, wenn mir für die anfängliche Dosirung die schon antitoxinerzeugende, aber noch nicht das Leben bedrohende Quantität von einem beliebigen Gift unbekannt war. Ich stellte mir dann eine concentrirte Mischung von Antitoxin und Gift her, die in gegebener Menge kleinere Laboratoriumsthiere noch ganz leicht krank machte. In sehr zahlreichen Einzelversuchen an Pferden, Rindern, Ziegen u. s. w. konnte ich mit dieser Dosis ohne alle Gefahr beginnen und durch systematische Steigerung der Dosirung eine solide Grund-Immunität erzeugen, welche sich durch einen mehr oder weniger hohen Antitoxingehalt des Blutes kundgiebt. Von da ab kann man dann die Behandlung mit antitoxinfreien Giften weiterführen.

Für eine andere Reihe von Kaninchenversuchen gaben Beobachtungen an grösseren Thieren die Veranlassung, welche mir den Beweis zu liefern schienen, dass auch auf Individuen derselben Thierart die auf das Körpergewicht berechnete Gifteinheit sehr verschieden stark einwirken kann, und

zwar schien namentlich bei Pferden und Ziegen 1 + Pf. bezw. 1 + Z von jugendlichen Individuen erheblich kleiner zu sein als 1 + Pf bezw. 1 + Z von alten Individuen. Als ich nämlich junge Ziegen und junge Pferde unter Berücksichtigung des Körpergewichts einer solchen immunisirenden Behandlung unterziehen wollte, welche sich mir bei älteren Individuen als brauchbar erwiesen hatte, da misslang die Immunisirung, weil die Thiere durch die Giftbehandlung zu stark angegriffen wurden. Bei Mäusen und Meerschweinchen hatte ich keinen erheblichen Einfluss des Alters auf den Giftempfindlichkeitsgrad gefunden, und ich musste deswegen Bedenken tragen, ohne experimentelle Unterlagen eine stärkere Giftempfindlichkeit der jungen Thiere als Ursache der misslungenen Immunisirung anzusehen.

Der Kaninchenversuch zeigte nun in der That, dass es nicht ohne Weiteres gestattet ist, die Gifteinheit auf Gramm-Körpergewicht zu berechnen, und dass das Alter sogar einen sehr grossen Unterschied in der Giftempfindlichkeit bedingen kann. Während bei Kaninchen von 1500 Grm. und darüber 1 + K = ca. 160 + Ms von frischen Culturfiltraten gefunden wurde, betrug 1 + K bei Kaninchen von 900 Grm. ca. 100 + Ms und 1 + K bei Kaninchen unter 500 Grm. bloss 40 bis 50 + Ms.

Die nachfolgenden Angaben über den directen Giftwerth beziehen sich auf mittelgrosse Kaninchen von durchschnittlich 1000 bis 1200 Grm.; der besseren Uebersicht halber stelle ich die Werthe für Mäuse und Kaninchen nebeneinander.

Es wurden in 1 Ccm. gefunden:

Bei frischen Culturfiltraten 1897/99	2,000.000 + Ms	16.000 + K
Tet. G. IIa Juli 1899	300.000 + Ms	10.000 + K
„ „ 1901	100.000 + Ms	6.000 + K
„ „ 1902	7.500 + Ms	6.000 + K
„ Juni 1903	5.000 + Ms	6.000 + K

Ich habe nur diejenigen Prüfungstermine für das Tet. G. II a hier angeführt, welche zur möglichst vollständigen Ermittelung der Hauptwerthe im Mäuse-, Meerschweinchen- und Kaninchenversuch gleichzeitig bestimmt waren; Einzelversuche namentlich an Mäusen sind aber ausserhalb der genannten Termine noch sehr häufig ausgeführt worden. Dabei zeigte sich eine ganz allmähliche gewissermaassen „gleitende“ Abnahme des directen Giftwerthes.

Des Weiteren lehrt die obige Tabelle, dass die Tet. G. IIa-Abschwächung in ganz anderem Tempo für Mäuse erfolgt ist als für Kaninchen.

Mir scheint, dass von den meisten Forschern auf dem Gebiet der Infectionsgifte stillschweigend vorausgesetzt wird, dass ein im Meerschweinversuch abgeschwächt erscheinendes Diphtheriegift, ein im Mäuseversuch abgeschwächt erscheinendes Tetanusgift in den Versuchen an anderen Thieren und am Menschen die gleichen Abschwächungsphänomene zeigen würde, wenn man solche Versuche ausführen wollte. Dass eine solche Vorstellung durch experimentell festzustellende Thatsachen widerlegt werden kann, lehrt nicht bloss meine toxikologische Analyse des Tetanusgiftes, sondern auch die Erfahrung, welche wir bei der Untersuchung anderer Gifte machen.

Ich will zum Zweck der Demonstration meiner eigenen Auffassung

der Sachlage hier anführen, was wir von einem der am genauesten studirten Gifte, nämlich von der Blausäure wissen, und ich will bei dieser Gelegenheit gleichzeitig an Stelle der Ehrlich'schen Lehre vom Zerfall einer im Diphtheriegift-Molekül und im Tetanusgift-Molekül präexistirenden Vielheit von Giftgruppen (pluristische Hypothese oder Conglomerat-Hypothese) meine unitarische Giftkern-Hypothese der Darstellung zu Grunde legen.

Als Giftkern sehe ich in der Blausäure (HCN) die ungesättigte Gruppe $C \equiv N$ (Cy) an, welche, wenn sie auf gewisse lebende Körper-
|
elemente einwirkt, Gesundheitsstörungen verursacht und unter eigenthümlichen Vergiftungserscheinungen den Tod herbeiführt. In vitro finden wir diesen Giftkern gebunden an sehr verschiedene chemische Körper:

an Wasserstoff: $C \equiv N$ (Blausäure)
|
H

an die Hydroxylgruppe: $C \equiv N$ (Cyansäure)
|
OH

an die Sulfidgruppe: $C \equiv N$ (Thiocyansäure oder Rhodanwasserstoff)
|
HS

und

$C \equiv N$ (Rhodankalium).
|
SK

u. s. w.

Je nach der Art des dem Giftkern angehängten Körpers findet man seinen Gifteffect im Thierversuch quantitativ verschieden. Bei gleicher Zahl von Cyan-Gruppen ist beispielsweise der Rhodanwasserstoff dem Cyanwasserstoff in der Giftigkeit so sehr nachstehend, dass man von einer antitoxischen Wirkung der Sulfidgruppe gegenüber dem durch die Cyangruppe repräsentirten Giftkern reden kann. Aber wie bei den Infectionsgiften, so darf man auch bei den Cyanverbindungen die bei einer Thierart festgestellten Giftabschwächungsphänomene nicht ohne Weiteres für alle anderen Lebewesen verallgemeinern; so ist beispielsweise das Rhodankalium für Frösche ein viel weniger abgeschwächtes Cyangift als für Warmblüter. Man kann Cyangiftabschwächungen auch durch andere Mittel herbeiführen, insbesondere durch Natriumhyposulfit, durch Eisensalze u. s. w. Immer handelt es sich aber um Adnexe an den Giftkern, welche je nach ihrer Besonderheit seine Wirkung auf den Thierkörper modificiren, ohne ihn sonst in seiner chemischen Integrität zu alteriren.

So kann man sich auch die Infectionsgifte als chemisch einheitliche Individuen vorstellen, an welche andere chemische Körper der verschiedensten Art sich anhängen und dadurch den Gifteffect verschiedenartig beeinflussen können; und mir scheint, dass diese Auffassung die Thatsachen, betreffend die zahllosen Reactionsveränderungen, welche eine und dieselbe giftige Substanz unter dem Einfluss des Lichtes, der Contactwirkung von Metallen, des atmosphärischen Sauerstoffes und vieler Che-

mikalien thierexperimentell erkennen lässt, einfacher erklärt, als Ehrlich's Hypothese vom Zerfall conglomerirter Molecüle in ihre einzelnen Componenten. Man braucht bloss noch die Hypothese zu Hilfe zu nehmen, dass die verschieden temperirten und verschieden zusammengesetzten Körperflüssigkeiten und corpusculären Elemente differenter Thierarten, sowie individuell differenter Lebewesen innerhalb der gleichen Thierart, Unterschiede aufweisen in der Art ihrer Einwirkung auf die Verbindungen zwischen Giftkern und Adnexen, bevor der Giftkern an die specifisch-giftempfindlichen Körperelemente herantritt, um zu verstehen, dass Kaninchen anders auf das Tetanusgift reagiren wie Mäuse, Kaltblüter anders wie Warmblüter, junge Kaninchen und junge Pferde anders wie alte Individuen dieser Thierarten u. s. w. Ich verkenne nicht, dass auch diese meine „Giftkern-Hypothese" discussionsfähig und discussionsbedürftig ist, und ich werde gern bereit sein, sie aufzugeben, wenn die weitere Forschung zu Gunsten Ehrlich's entscheiden sollte. Vorläufig aber kann ich mich noch nicht davon überzeugen, dass uns irgend eine Erfahrungsthatsache dazu zwingt, die Annahme einer Giftkern-Einheit für jedes der bis jetzt genauer studirten Bakteriengifte zu verwerfen.

Die Annahme eines einheitlichen Giftkerns in infectiösen Rohgiften schliesst die Möglichkeit nicht aus, dass dasselbe Bakterienindividuum die Veranlassung zum Auftreten mehrerer chemischer Körper in seinen Culturen wird, und dass diese Körper in verschiedener Art auf Lebewesen krankmachend wirken können. In Tetanusculturen treten eigenthümlich riechende Substanzen auf, welche, für sich gesammelt, möglicher Weise giftig wirken könnten. Wir finden darin ferner zuweilen eine die rothen Blutkörperchen auflösende Substanz. Ich habe aber typischen Tetanus erzeugende Präparate aus den Culturen hergestellt, welche weder die riechenden Bestandtheile der Tetanusculturen, noch ein Hämolysin enthielten, und ich habe dadurch den Beweis geliefert, dass die Muskelkrampf erzeugende Substanz mit dem Riechstoff und der blutkörperchenlösenden Substanz nichts zu thun hat. Aus diesem Beispiel ist die Lehre zu ziehen, dass man sich davor hüten muss, accidentell zusammengehörige oder zusammen vorkommende Dinge begrifflich zu einer essentiellen Einheit zu verschmelzen.

Ich betrachte nach alledem mein abgeschwächtes Tetanusgift IIa als die Auflösung einer Substanz, welche noch die ursprüngliche Zahl von Giftkern-Einheiten enthält, aber vielleicht an andere Giftkernträger gebunden, als zu der Zeit, wo die Giftkern-Einheiten sich in den frischen Culturfiltraten befanden. Chemische Analysen, welche nach einem von mir aufgestellten Programm von Prof. Ruppel ausgeführt worden sind, haben es mir wahrscheinlich gemacht, dass der hypothetische Giftkern, den ich mir im Wesentlichen zusammengesetzt aus Kohlenstoff- und Stickstoffatomen und versehen mit einer sehr lebhaften Reactionsfähigkeit denke, durch ein Nucleinsäurederivat repräsentirt wird. Die Fähigkeit der Nucleinsäure, Adnexe der verschiedensten Art aufzunehmen, ist allgemein anerkannt, und man könnte sich dann vorstellen, dass die Diffusionsfähigkeit des auf diese Weise vergrösserten Giftmolecüls viel geringer wird, sodass das abgeschwächte Giftmolecül viel langsamer zu den giftempfindlichen Theilen hingelangt als das originale Giftmolecül.

Durch vergleichende Gefrierpunktsbestimmungen (Ruppel und Ransom) ist in meinem Institut der erste Theil dieser Hypothese experimentell geprüft und, soweit ich erkennen kann, einigermaassen wahrscheinlich gemacht worden. Die Richtigkeit des zweiten Theils meiner Hypothese schien mir früher durch eine grössere Reihe von Erfahrungsthatsachen erwiesen zu sein, von welchen ich hier nur anführen will, dass bei gleichem krankmachendem Endeffect ein längeres Incubationsstadium bei den abgeschwächten Giften beobachtet wird als bei den nicht abgeschwächten, und dass durch solche Mittel, welche die Resorption mechanisch erschweren, den nicht abgeschwächten Originalgiften sofort der Charakter von abgeschwächten Giften verliehen wird. Zu diesen Mitteln rechne ich, ausser vielen anderen, die Einhüllung in Collodium, welche im Pasteur-Institute für die Erleichterung der Immunisirung zeitweise angewendet worden ist, die Fixirung der Gifte an gewisse Farbstoffe (Carmin) und die auf dasselbe hinauslaufende Behandlung der Gifte mit Gehirnsubstanz. Dass die Gehirnsubstanz nicht wie Blutantitoxin wirkt (Wassermann), wird schon dadurch bewiesen, dass die Gemische von Gift und Gehirnsubstanz zu ihrer Neutralisirung nicht weniger, sondern eher mehr Antitoxin nöthig haben, wie in dem Fall, wo die gleiche Giftmenge für sich mit Antitoxin neutralisirt wird.

Wenn nach alledem das Vorkommen einer Giftabschwächung durch den Hinzutritt fremder Körper zum genuinen Giftmolecül — nach Analogie der geschwefelten Cyanverbindungen — mir zum Mindesten im Bereich der Möglichkeit zu liegen scheint, so bin ich doch durch meine fortgesetzten Studien allmählich noch zu einer ganz anderen Hypothese gelangt.

Danach wird dem genuinen Giftmolecül, wenn es abgeschwächt wird, weder etwas Materielles weggenommen, noch hinzugefügt; aber es erleidet eine Verlangsamung seiner Reactionsgeschwindigkeit, sodass der Neutralisirungsvorgang beim Zusammentreffen des Giftes mit seinem Antikörper längere Zeit in Anspruch nimmt.

Der Vermuthung, dass dem so sei, habe ich namentlich von da ab immer mehr Spielraum in meinem Denken gewähren müssen, wo der Siedentopf'sche Ultraapparat auf meine Veranlassung von den Herren Römer und Siebert in meinem Institut benutzt worden ist zum Studium der optischen Eigenschaften genuiner, modificirter und denaturirter Tetanusgift- und Diphtheriegiftlösungen.

Der Siedentopf'sche Apparat ist im Stande, die genuinen Proteinmolecüle des Blutserums, sowie anderer Albumin- und Globulinlösungen, für das menschliche Auge direct sichtbar zu machen. Blutserum verhält sich gegenüber diesem Apparat ähnlich wie eine colloidale Lösung von Gold, Silber, Platin u. s. w. Die Zahl der in 1 Ccm. frischem Blutserum zu unterscheidenden Molecüle ist ausserordentlich gross. Man muss sorgfältig filtrirtes normales Pferde-Blutserum etwa 100000mal verdünnen, bis man soweit gekommen ist, dass bei 700 facher Vergrösserung die Reduction auf einzelne Molecüle im Gesichtsfeld eintritt. Verwandelt man das Serum-Protein durch Kochen bei hohem Druck in Atmidalbumose,

so wird die Zahl der sichtbaren Molecüle ungefähr um's 50fache verringert, Witte'sches Pepton enthält, pro 1 Grm. Trockensubstanz berechnet, ungefähr 50 mal weniger Molecüle wie 1 Grm. Trockenserum. Pepton, welches im hiesigen Institut durch längere Einwirkung von Pepsin-Salzsäure auf Pferdeserum gewonnen wurde, enthält in der gleichen Gewichtsmenge Trockensubstanz ca. 400 mal weniger sichtbare Molecüle, und wir sind zu der Ueberzeugung gelangt, dass richtige Peptonlösungen (im Kühne'schen Sinne) keine Molecüle mehr enthalten, von der Art der im genuinen thierischen Blutserum zu findenden. So war z. B. ein von Dr. Loewi biuretfreies erhaltenes Pankreasverdauungsproduct vollkommen frei von sichtbaren Molekeln. Im Harn nierenkranker Menschen macht der Apparat Molecüle sichtbar, welche denen des Blutserums durchaus ähnlich sind, und es scheint, als ob der Siedentopf'sche Ultra-Apparat berufen ist, für qualitative und quantitative Eiweissbestimmungen im Harn eine ähnliche Rolle zu spielen, wie die Polarisationsapparate für die Untersuchung von Zuckerlösungen.

In unserer Nährbouillon für die Gewinnung von Tetanusgift und Diphtheriegift zählen wir durchschnittlich 400 mal weniger Molecüle wie im Blutserum; ob und inwieweit diese präexistirenden Protein-Molecüle für die Bacterienvermehrung und die Giftproduction herangezogen werden, ist noch Gegenstand eifrig fortgesetzter Untersuchungen der Herren Römer und Siebert. Jedenfalls aber sprechen die vergleichenden Untersuchungen von giftigen Culturfiltraten, vor und nach ihrer Modification durch die Einwirkung verschieden hoch bemessener Erhitzung, nicht für die Abhängigkeit der Abschwächungsprocesse von Veränderungen der Moleculargrösse.[1])

1) In nachfolgender Tabelle stelle ich die von Römer und Siebert gefundenen Zahlenverhältnisse in Bezug auf die sichtbaren Molecüle in einer Reihe von Untersuchungsobjecten übersichtlich zusammen:

2—4 Molecüle in einem Gesichtsfeld des Ultra-Apparates wurden gezählt, wenn verdünnt wurde:	? mal	Verhältnisszahlen
1. Frisches normales Pferdeserum	100 000	1
2. Frisches antitoxisches Pferdeserum	300 000	3
3. 10 proc. Globulinlösung aus Pferdeserum	20 000	1/5
4. Milchserum	800 000	8
5. 10 proc. Lösung von Wittepepton	2 000	1/50
6. 10 proc. Lösung von Pancreasverdauungsproduct hergestellt von Dr. Loewi	—	1/∞
11. 10 proc. Atmid-Albumosen aus Pferdeserum	2 000	1/50
12. Marburger Nährbouillon	250	1/400
7. Harn bei geringer Albuminurie	500	1/200
8. Harn bei starker Albuminurie	20 000	1/5
9. Harn eines gesunden Menschen:		
a) nüchtern vor dem Frühstück	50	1/2000
b) nach dem Mittagessen (reichliche Entleerung)	20	1/5000
c) um 11 Uhr Abends	20	1/5000
d) Mischprobe des 24 stündigen Harns	25	1/4000
10. 10 proc. Gelatinelösung	4 000	1/25
11. 10 proc. Agarlösung	10 000	1/10

Aus dieser Tabelle ergiebt sich ohne Weiteres die Anwendbarkeit des Ultra-

Wir sind freilich auch weit davon entfernt, auf optischem Wege meine oben ausgesprochene Vermuthung von der verlangsamten Energientwickelung abgeschwächter Giftmolecüle schon jetzt einwandsfrei bestätigen zu können. Nachdem aber diese Hypothese im Gefolge der vorher beschriebenen Versuche erst einmal in meinem Denken Gestalt gewonnen hat, sehe ich, dass viele bis dahin schwer verständliche experimentelle Ergebnisse mit ihrer Hülfe ziemlich leicht erklärt werden können.

So habe ich z. B. die Thatsache, dass man mit abgeschwächtem Tetanusgift Kaninchen besser immunisiren kann, bisher mir in der Weise plausibel gemacht, dass ich annahm, ein durch den Giftabschwächungsprocess vergrössertes Tetanusgiftmolecül werde weniger resorptionsfähig. Der experimentelle Beweis für diese Hypothese ist mir bis jetzt aber nicht gelungen, und ich fange nunmehr an, mich an den Gedanken zu gewöhnen, dass ein Giftmolecül die ihm anhaftende specifische Energie weniger schnell abgiebt an vitale Actionscentren, wenn es durch irgendwelche Agentien abgeschwächt worden ist in dem Sinne, dass zwar sein directer aber nicht sein indirecter Giftwerth eine Verminderung erfahren hat. Bei beiden Hypothesen, bei der Molecularvergrösserungs- wie bei der Energieentwickelungs-Hypothese, spielt das Zeitmoment eine wesentliche Rolle. Bis auf Weiteres muss ich mich aber mit dem Hinweis darauf begnügen, dass wir noch einen weiten Spielraum für Hypothesenbildung haben, wenn es sich darum handelt, das mysteriöse Gebiet der Immunitätsthatsachen unserem naturwissenschaftlichen Verständniss zugänglich zu machen. Inzwischen scheint mir das eine schon jetzt sicher zu sein, dass wir die immunisirende Leistungsfähigkeit eines gegebenen Tetanusgiftes zwar auf verschiedene Art erhöhen können, dass aber alle derartigen Methoden

---

Apparates für die quantitative Bestimmung colloidaler Proteinmolecüle in ihrer Lösung.

Ich möchte ausserdem noch auf die Bedeutung dieses Apparates für die Lösung wichtiger theoretischer Probleme aufmerksam machen.

Seit dem Jahre 1895 beschäftigen sich physiologische Chemiker mit dem Studium der sogenannten „Plasteinbildung" in concentrirter Albumosenlösung unter dem Einfluss von Pepsin, Trypsin und Papayotin; seitdem nämlich Okouneff Flocken- oder Gallertenbildung durch den Fermentzusatz in concentrirten Lösungen der Spaltungsproducte von Eiweisskörpern beobachtet hat.

Im September-Heft von Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie (S. 305 ff.) wird nun von Herzog die Viscositäts-Zunahme einer „Reversion", d. h. einer Rückbildung der Spaltungsproducte, in dem Sinne zugeschrieben, dass die Fermente eine Synthese der Spaltproducte zu complicirten Körpern bewirken.

Unter Berücksichtigung der Thatsache, dass die käuflichen Pepton- und Albumose-Präparate, welche in Marburg von Römer und Siebert untersucht worden sind, stets eine grosse Zahl colloidal gelöster, also noch nicht gespaltener, Proteinmolecüle enthielt, lag mir der Gedanke nahe, dass die Zunahme der Viscosität nicht zurückzuführen ist auf eine Synthese, sondern auf die Ausscheidung von präexistenten grossen Molecülen unter dem Einfluss einer Neutralisierung der energiebeladenen und dadurch in colloidaler Lösung gehaltenen Proteinmolecüle durch entgegengesetzt geladene Fermentmolecüle, genau so wie colloidale Molecüle schleimig oder flockig niedergeschlagen werden durch jede andere Art der Entladung. Wenn diese Vermuthung richtig ist, muss die fermentbehandelte Peptonlösung in dem Maasse, wie sie viscos wird und Flocken ausfallen lässt, eine Verminderung der colloidal gelösten Molecüle erfahren. Die im Gange befindlichen Experimente werden zu beweisen haben, ob meine Voraussage eintreffen wird oder nicht.

darauf hinauslaufen, das Gift von dem centralen Nervensystem abzulenken und soviel wie möglich statt dessen auf peripherische Theile des Organismus einwirken zu lassen.

In diesem Sinne bin ich geneigt, auch die neuen Immunisirungsversuche des Herrn Geh.-Rath Prof. H. Meyer zu deuten, welche ich im Folgenden wörtlich nach seinem mir am 26. 11. 03 übergebenen Bericht citiren will.

Herr H. Meyer hat mich ermächtigt, an dieser Stelle in seinem Namen Folgendes zu publiciren:

„Um Kaninchen gegen Tetanusgift isopathisch zu immunisiren, bedarf es nach den bisherigen Erfahrungen einer langwierigen Behandlung, indem den Thieren in geeigneten, der eintretenden Reaction entsprechend zu bemessenden, Intervallen Tetanusgift in systematisch gesteigerter Dosirung subcutan injicirt wird. Nach frühestens sechswöchiger Behandlung wird dann in günstigen Fällen ein Antitoxingehalt von etwa $^1/_{10}$ A. E. in 1 Ccm. Blut bezw. dem daraus gewonnenen Serum erreicht. Ich habe nun gefunden, dass auf einem anderen Wege sich in kürzerer Zeit und mit grosser Sicherheit ein wesentlich höherer Grad von Immunität erzielen lässt.

Durchschnürt man nämlich bei einem Kaninchen die Hauptnervenstämme eines Hinterbeines und injicirt dann unter die Haut des gelähmten Gliedes Tetanusgift, so kann es nicht wie sonst durch die Nerven dieser Extremität direct zum Centralnervensystem aufsteigen und dieses vergiften, sondern wird, soweit es nicht in den peripherischen, abgeschnürten Nervenstrecken und Endapparaten haften bleibt, langsam durch die Lymphbahnen zu den Blutgefässen fortgeführt, um erst auf diesem Umwege intacte motorische Nervenbahnen und damit schliesslich das Centralnervensystem zu erreichen. Unter solchen Umständen werden viel grössere Giftmengen als sonst ohne krankmachende Wirkung ertragen, und es hat den Anschein, dass nur ein sehr kleiner Bruchtheil des Giftes zum centralen Nervensystem gelangt, der bei weitem grössere aber anderweitig im Organismus festgehalten wird.

Wenn nun, wie aus früheren Untersuchungen mit grosser Wahrscheinlichkeit hervorging, die Erregung der Antitoxinproduction nicht im Centralnervensystem, sondern in anderen Theilen des Körpers zu suchen ist, so konnte vermuthet werden, dass die Bedingungen des angegebenen Versuchs für die Antitoxinproduction besonders günstige sein dürften. Das hat sich in der Tat, zunächst beim Kaninchen, bestätigt. Ich führe zum Beleg die beiden folgenden Versuche an:

Versuch 1. Kaninchen 1350 Grm., am 9. 6. 03 in Narkose die Nerven des linken Hinterlaufs durchschnürt.

10. 6.	Trocken-Tet. G.	200 + ms 140 + Ms	p. g. (= pro 1 Grm.) Körpergew. subcutan am linken Hinterbein
16. 6.	„	400 + ms	p. g. subcutan am l. Hinterb.

21. 6. Wirbelsäule etwas nach links verzogen
24. 6. Trocken-Tet. G. 700 + ms p. g. subcutan am l. Hinterb.
4. 7. „ 1400 + ms „ „ „ „ „ „
6. 7. „ 2200 + ms „ „ „ „ „ „
11. 7. Blut entnommen; 1 Ccm. Serum enthält 0,2 A. E.

Versuch 2. Kaninchen von 2000 Grm., am 14. 10. die Nerven des linken Hinterlaufs durchschnürt.
15. 10. Trocken-Tet. G. 200 + ms p. g. l. hinten subcutan
20. 10. „ 400 + ms „ „ „ „ „
24. 10. „ 1000 + ms „ „ „ „ „ keine Vergiftungssymptome
28. 10. „ 2000 + ms p. g. l. hinten subcutan
1. 11. „ 5800 + ms „ „ „ „ „
3. 11. Blut entnommen; 1 Ccm. Serum enthält 0,4 A. E.
5. 11. „ 11000 + ms p. g. l. hinten subcutan
6. 11. starkes Oedem und Schwellung an der Injectionsstelle, keine Spur tetanischer Erscheinungen
9. 11. Blut entnommen, 1 Ccm. Serum enthält 0,45 A. E.

Bemerkenswerth ist in dem zweiten der Versuche die nach der 6. Giftinjection (etwa 80fach tödtliche Minimaldosis) beobachtete Localreaction, wie sie sonst bei Kaninchen nicht, wohl aber bei „überempfindlich gewordenen“ Pferden aufzutreten pflegt, wenn diese einen bedeutenden Antitoxingehalt im Blute haben.“

Ich kann diesen Versuchsprotokollen, welche einer später zu veröffentlichenden grösseren Tetanusarbeit des Herrn Geh. Rath H. Meyer entnommen sind, noch hinzufügen, dass von den bisher bekannten Immunisirungsmethoden die combinirte Behandlung mit Antitoxin und Gift noch am schnellsten eine beträchtliche Antitoxinhäufung im Blute bewirkt, dass in meinem Institut aber selbst nach 8 Wochen langer Vorbehandlung von Kaninchen diese Methode nicht soviel geleistet hat, wie die Meyer'sche Methode im Versuch No. 2 nach dreiwöchentlicher Vorbehandlung.

Mir scheint nun dieses Versuchsergebniss ein neuer Beweis für die Richtigkeit meiner Annahme zu sein, dass die Grösse der immunisirenden Leistungsfähigkeit eines Tetanusgiftes von sehr verschiedenen Faktoren abhängig sein kann, die aber nichts zu thun haben mit der essentiellen Eliminirung einer hypothetischen toxophoren Gruppe, sondern durchweg in intimem Zusammenhang stehen mit einer mehr oder weniger ausgiebigen Verhinderung des Gifteintritts in die direkt zu den Ganglienzellen des centralen Nervensystems führenden Resorptionsapparate.

Man erkennt leicht, wie ich immer von Neuem bei der Analyse der immunisirenden Leistungen modificirter Tetanusgifte auf Erklärungsversuche zurückkomme, welche die Ursache ihrer besseren Geeigentheit zur Antitoxinerzeugung nicht in einer Befreiung des genuinen Gift-

2*

molecüls von schädlichen (toxophoren) Gruppen suchen, sondern in der Ablenkung des Giftes von lebenswichtigen Centralorganen nach solchen cellulären Elementen, deren Vergiftung für den Gesammtorganismus eine weniger grosse Schädigung und keine Lebensgefahr bedeutet.

Für diese Auffassung der Sachlage, welche mir das Auffinden praktisch wichtiger Schutzimpfungsmethoden, nicht bloss beim Tetanus, sondern auch bei anderen Infectionskrankheiten, sehr erleichtert hat, spielt die Giftconstitutionsfrage eine viel weniger wichtige Rolle, als bei der Auffassung Ehrlich's, nach welcher die immunisirenden Giftleistungen im Wesentlichen abhängig sind von besonderen, antitoxinerzeugend wirkenden Gruppen innerhalb des Giftmolecüls, welche man von den toxischen Gruppen befreien und isolirt zur Immunisirung verwenden könne. Ich meinerseits kann deswegen in Ruhe abwarten, ob die weitere Forschung zu Gunsten meiner unitarischen Giftkern-Hypothese, oder zu Gunsten von Ehrlich's Conglomerat-Hypothese entscheiden wird, oder ob wir — was mir am wahrscheinlichsten ist — zu noch ungeahnten (bezw. in der Fachliteratur noch nicht discutirten) Vorstellungen von der chemischen Natur des Tetanusgiftes gelangen werden.

Inzwischen bin ich vollkommen einig mit Ehrlich in Bezug auf unser Urtheil über die fundamentale Bedeutung der Frage nach den specifischen Angriffspunkten im lebenden Thierkörper, sowie der Frage nach dem intimeren Mechanismus der Einwirkung des Giftes auf belebte Körperelemente; aber bei den Versuchen, diese Fragen auf naturwissenschaftlichem Boden der Entscheidung näher zu führen, sind wir wiederum im Laufe der letzten Jahre vielfach auseinandergegangen, zumal bei den Consequenzen, welche die Frankfurter Schule aus Ehrlich's Seitenkettentheorie gezogen hat.

Nichts liegt mir ferner als die Seitenkettentheorie in ihrem ausserordentlich grossen Werth für unser toxicologisches Denken herabzusetzen. Selbst wenn sie in späterer Zeit in vollem Umfange nicht bestehen bleiben sollte, müssten wir ihr immer noch deswegen eine epochemachende Bedeutung beimessen, weil sie die Zusammenfassung der unendlichen Fülle von toxicologischen und therapeutischen Einzelthatsachen auf dem Gebiet der Infectionskrankheiten für eine einheitliche Betrachtung ermöglicht hat. In aller Welt werden jetzt neugewonnene experimentelle Daten auf diesem Gebiet in Ehrlich's Sprache discutirt und publicirt, und eine unübersehbare Menge von Anregungen zu vertieftem Denken ist von der Seitenkettentheorie ausgegangen.

Nach meiner persönlichen Ueberzeugung steckt in dieser Theorie überdies ein Gehalt von unvergänglichem erkenntnisstheoretischem Werth. Im ersten Heft dieser „Beiträge“ (S. 949) habe ich mich darüber ungefähr folgendermassen ausgesprochen: „Alle Versuche, die Frage nach der Ursache für die therapeutischen Leistungen eines Infectionsstoffes (bei geeigneter Dosirung und Applicationsweise) gegenüber einer Krankheit, die durch eben denselben Infectionsstoff erzeugt ist, befriedigend zu beantworten, waren gescheitert, bis Ehrlich eine neue Hypothese in die Erklärungsversuche einführte. Der Hauptinhalt der Ehrlich'schen Hypothese lässt sich mit folgenden Sätzen wiedergeben:

1. Ein Infectionsgift ist krankmachend nur für solche Individuen, welche eine dieses Gift chemisch bindende Substanz in lebenden Körperelementen besitzen.

2. Wenn giftbindende Substanz aus den lebenden Körperelementen (Zellen) ausgestossen wird und in die Blutflüssigkeit gelangt, dann wird sie zum schützenden und heilenden Antikörper gegenüber dem in Frage kommenden Gift.

Noch kürzer lässt sich die Ehrlich'sche Hypothese folgendermassen zusammenfassen:

Dieselbe Substanz im lebenden Körper, welche, in der Zelle gelegen, Voraussetzung und Bedingung einer Vergiftung ist, wird Ursache des Krankheitsschutzes und der Krankheitsheilung, wenn sie sich in der Blutflüssigkeit befindet. Dieser Satz erinnert lebhaft an den Hippokratischen Ausspruch: „Dasselbe, was eine Krankheit erzeugt, heilt sie auch"; mit dem grossen Unterschied jedoch, dass der Satz des Hippokrates mysteriös-dogmatisch geblieben ist, während Ehrlich's Behauptung der naturwissenschaftlichen Analyse und experimentellen Untersuchung zugängig ist."

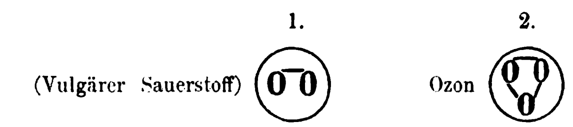
Im Sinne der so charakterisirten Ehrlich'schen Hypothese sind alle meine experimentell-therapeutischen Studien ausgefallen, und wenn ich trotzdemdie von den meisten Forschern angenommene sprachliche Terminologie Ehrlich's mir nicht angeeignet habe, dann ist das nicht etwa unterblieben aus unberechtigtem Eigensinn oder weil ich über die Richtigkeit des oben citirten Inhalts der Seitenkettentheorie eine weniger zuversichtliche Meinung bekommen hätte, sondern weil meine eigenen Untersuchungen mich zu solchen experimentell bestätigten Deductionen aus der genialen Hypothese Ehrlich's geführt haben, welche sich in seiner Sprache nicht richtig wiedergeben lassen.

Der Hauptunterschied zwischen E.'s und meiner Art und Weise, den intimeren Mechanismus der Vergiftung und ihre Beziehungen zur Antikörperproduction zu interpretiren, lässt sich darauf zurückführen, dass ich weniger Neigung habe zu personificiren wie E.; ich komme häufig mit der Annahme von energetischen Unterschieden aus, wo E. essentielle (somatische) Unterschiede bei der Analyse der Eigenschaften und Leistungen einer in ihrer Zusammensetzung uns unbekannten Rohsubstanz glaubt annehmen zu müssen.

Wie grosse sprachliche Differenzen bedingt werden durch diesen Unterschied in der Vorstellungsweise, selbst bei der Analyse der physiologischen Leistungen eines so einfachen und scheinbar so allgemein bekannten Körpers, wie des Sauerstoffs, mögen die nachfolgenden Bemerkungen illustriren: Es giebt eine giftige und eine als ungiftig geltende Form, in welcher wir den Sauerstoff kennen. Die Chemiker schreiben die giftige Modification (Ozon): „O_3", den vulgären Sauerstoff „O_2" und den atomistischen Sauerstoff, welcher als solcher nicht existenzfähig ist, „O". Es hindert uns Nichts, die toxische Function im Ozon blos einem der hypothetischen Sauerstoff-Atome zuzuschreiben; dann hätten wir einen toxophoren Pol, welcher ebenso wie der andere (haptophore) Pol dem als Amboceptor dienenden Sauerstoffatom angefügt ist, so dass raumsinnlich dargestellt das Ozon-Molecül folgende Gestalt haben würde:

O——O (Amboceptor)
(Haptophore |
Gruppe) O (toxophore Gruppe).

Solche raumsinnlichen Vorstellungen entsprechen aber nicht nothwendiger Weise der Wirklichkeit, und ich selbst bewege mich lieber in den energetischen Anschauungsformen der neueren Physiker, welchen zufolge speciell im Ozon-Fall das Ozon vom inactiven Sauerstoffmolecül sich durch ein Plus von Energie unterscheidet. W. Ostwald („Grundlinien der anorganischen Chemie". 1900. S. 84) schreibt beispielsweise Ozon = Sauerstoff + Energie, für welche Auffassungsweise er die Thatsache anführt, dass man den vulgären Sauerstoff durch Behandlung mit elektrischen Schwingungen gewissermaassen laden kann, und dass Ozon, wenn es in vulgären Sauerstoff übergeht, Wärme entwickelt. Mit der Energiebeladung geht eine Volumverminderung des materiellen Trägers der Sauerstoffwirkung einher, derart, dass bei gleichem Gewicht das Ozon nur $66^{2}/_{3}$ pCt. von dem Volumen des vulgären Sauerstoffs einnimmt. Man kann sich das veranschaulichen, wenn man sich zwei gleich grosse Kugeln vorstellt, welche beide je eine im dynamischen Gleichgewicht befindliche Sauerstoff-Einheit repräsentirt; die eine aber mit zwei Sauerstoffatomen, die andere mit drei Sauerstoffatomen:



Es ist leicht einzusehen, dass der Sauerstoff in dem Molecül sub 1 unter kleinerem Druck steht wie der Sauerstoff sub 2, was zur Folge hat, dass das dreiatomige Molecül eine neue Verbindung mit grösserer Energie eingeht wie das zweiatomige Molecül. Ich lege keinen Werth darauf, ob in Wirklichkeit die Unterschiede in den Eigenschaften und Leistungen des vulgären Sauerstoffes und des Ozons durch die hier wiedergegebene Darstellung genügend und richtig erklärt werden. Mir kommt es hier nur darauf an, dass ich in dubio diejenige Interpretation, welche mit der Homogenität der Ozonkomponenten rechnet, vorziehe der einen Wesensunterschied in den hypothetischen Sauerstoffatomen des Ozons voraussetzenden Erklärung. Ich folge da dem alten Grundsatz: „Causas praeter necessitatem non esse multiplicandas."

Bei der auf das Ozon angewendeten Homogenitäts-Hypothese habe ich es nur mit einer personificirten „causa" zu thun. Alle Theile des Ozonmolecüls bethätigen sich gleichartig an der toxischen Ozonwirkung. Wer dagegen annimmt, dass das Ozon seine toxische Wirkung einer besonderen toxophoren Gruppe verdankt, muss Wesensunterschiede in dem materiellen Träger der Ozonwirkung voraussetzen. Diese Voraussetzung führt, wie man in dem obigen Beispiel sieht, zu einer „Drei-Einigkeitslehre".

So hat man ja auch die Gesammt-Phänomene unserer Sinneswelt bald auf eine, bald auf zwei, bald auf drei und noch mehr personificirte „causae" zurückgeführt. Die Theologie und die Kirchengeschichte weiss von heissen Kämpfen zu erzählen, in welche die Meinungsverschiedenheit

in Bezug auf die Zahl und Art der personificirten Weltursachen ganze Völker hineingezogen hat. Auf naturwissenschaftlichem Gebiet, wo wir allen Grund haben, jede Personification von Ursachbegriffen skeptisch zu betrachten, können wir ähnliche Meinungsverschiedenheiten viel ruhiger diskutiren![1])

Das Beispiel vom Sauerstoff ist vielleicht auch geeignet, uns eine Vorstellung davon zu verschaffen, wie möglicher Weise die von mir als Ursache einer Tetanus-Giftabschwächung vermuthete Verlangsamung der Reactionsgeschwindigkeit zu Stande kommt, ohne dass materielle Bestandtheile von dem Gift abgespalten oder ihm hinzugefügt werden.

Bei Betrachtung der oben gezeichneten Figuren 1. für vulgären oder inactiven Sauerstoff und 2. für Ozon könnte man immer noch sagen, dass ja thatsächlich die toxische Ozonwirkung verknüpft sei mit dem Hinzutritt eines Sauerstoffatoms, dass also die Ozonisirung doch mit der Addition von Materie zusammenhängt. Aber man kann die Umwandlung von inactivem Sauerstoff in Ozon auch noch auf andere Weise bildlich darstellen, nämlich so, dass man sich wiederum zwei mit Sauerstoff gefüllte Kugeln denkt, von denen aber beide die gleiche Sauerstoffmasse enthalten. Selbstverständlich wird dann die Ozonkugel um $33^1/_3$ pCt. kleiner sein, wie die Sauerstoffkugel:

3. (Sauerstoffkugel) (O_O) ($^3/_3$)

4. (Ozonkugel) (O O) $^2/_3$.

Der Ozonsauerstoff, welcher sich unter stärkerem Druck im dynamischen Gleichgewicht befindet und diesem Umstande, wie wir annehmen

---

1) Ueber die Bildungsweise und über die Eigenschaften des Ozons sind in jüngster Zeit von den Herren Richarz und Rudolf Schenck in Marburg Untersuchungen angestellt worden, deren Ergebnisse mir von allergrösster Bedeutung zu sein scheinen.

R. und Sch. haben nachgewiesen (durch das Dampfstrahlphänomen, durch die Leitfähigkeit u. s. w.), dass bei der Bildung des Ozons und bei seinem Zerfall Sauerstoffjonen auftreten, welche (wie früher schon Goldstein gezeigt hatte) als $\overset{+}{O}$- und $\overline{O}$-Jonen fungiren können, von welchen aber die letzteren eine grössere Stabilität besitzen. Ozon, welches einige Zeit aufbewahrt ist, hat dagegen keine freien Jonen, also auch keine Leitfähigkeit. Die Ozon-Formel wäre $\left(O_2(O\overline{E})\overset{+}{E}\right)$. Beim Zerfall des Ozonmoleküls wird Wärme abgegeben. Es verhält sich wie die schon bekannten radioactiven Substanzen; es lassen sich an ihm auch Fluorescenz-Phänomene nachweisen und man darf vielleicht die katalytischen Ozonwirkungen auf Emanationen zurückführen, wie sie Ramsay in Cassel vom Radium geschildert hat. Wenn die hier nach einer mündlichen Mittheilung der Herren Richarz und Schenck wiedergegebene Vorstellung von der Constitution des Ozonmolecüls, wie ich nicht bezweifle, sich bewähren sollte, dann würde zwar bei der Ozonentstehung und bei der Ozonzersetzung eines von den drei hypothetischen Sauerstoffatomen sich von den beiden anderen unterscheiden müssen; das fertige Ozonmolecül könnte aber trotzdem homogen sein, da ja $\overset{+}{E}$ und $\overline{E}$ sich schliesslich neutralisiren müssen.

Für meine Vorstellung von einer intramolecularen Druckdifferenz im O_2 und O_3 kann ich übrigens folgendes Citat aus Ostwald (l. c. S. 82) anführen: „Wenn man reinen Sauerstoff dem Einfluss elektrischer Schwingungen aussetzt, so verändert er seinen Raum, indem er sich zusammenzieht.“

wollen, seine Giftigkeit und seine übrigen Sondereigenschaften verdankt, wird toxisch abgeschwächt, wenn er in den Zustand übergeführt wird, in welchem wir ihn gewöhnlich kennen. Dieser ungiftige Zustand unterscheidet sich somit von dem giftigen durch die geringere Reactionsgeschwindigkeit, mit welcher der Sauerstoff in neue chemische Verbindungen eintritt.

Wie nun der inactive Sauerstoff als abgeschwächt-allotroper Zustand des Ozonsauerstoffs betrachtet werden kann, so ist vielleicht auch ein abgeschwächtes Tetanusgiftmolecül nichts weiter als ein bei der Bluttemperatur tetanusgiftempfindlicher Thiere beständigerer und deswegen langsamer seine Energie abgebender, allotroper Zustand des genuinen Tetanusgiftmolecüls.

Wer mit mir den theoretischen Betrachtungen, betreffend das Wesen der Abschwächung des Tetanusgiftes, diese Allotropie-Hypothese zu Grunde legt, der kann unmöglich die Abschwächungsphänomene auf den Verlust einer hypothetischen toxophoren Gruppe zurückführen, womit gleichzeitig gesagt ist, dass ich meine eigene Auffassung vom tetanischen Vergiftungs- und Entgiftungsprocess nicht in Ehrlich'scher Terminologie wiedergeben kann.

Im Folgenden will ich den Versuch unternehmen, in einer Sprache, welche keine anderen als die in der Chemie und Physik schon geläufigen Voraussetzungen macht, den intimeren Mechanismus des Tetanusvergiftungsprocesses, wie ich ihn mir vorstelle, dem medicinischen Leser verständlich zu machen.

In diesem Mechanismus bilden diejenigen genuinen Proteinmolecüle der Ganglienzelle, welchen sowohl nach der Vorstellung von Ehrlich wie nach der meinigen eine giftneutralisirende Fähigkeit zuzuschreiben ist, integrirende Bestandtheile. Sie befinden sich, wie ich annehme, sowohl innerhalb der corpusculären Zellelemente, wie im Plasma gelöst, und zwar in dem letzteren in Gestalt von colloidalen, activen (polarisirten) Molecülen, und sie werden neben anderen colloidalen Proteinmolecülen durch den Siedentopf'schen Ultra-Apparat in ähnlicher Weise sichtbar gemacht, wie colloidal gelöste Metallmolecüle, mit welchen sie eine weitgehende Analogie besitzen.

Man kann an den colloidal gelösten polarisirten Metallmolecülen dreierlei unterscheiden:

Erstens die Ladung mit Elektronen (⊕ und ⊖),

zweitens den materiellen Träger der imponderablen Elektrone, welchen ich „Somaton" (◯) nennen will, und

drittens die chemische Affinität des Somatons, die ich durch einen aussenstehenden Strich (◯—) andeute.

Das ganze elektrisch geladene Molecül (⊕— bezw. —⊖) ist nach

meiner Vorstellung mit ähnlichen Eigenschaften begabt, wie ein Kation bezw. ein Anion. Alles das gilt von colloidal gelösten activen Protein-Molecülen, speciell vom tetano-antitoxischen Molecül, ebenso, wie von colloidal gelösten Metallmolecülen.

Colloidal gelöste Molecüle weisen aber im Einzelnen doch auch Unterschiede auf im Vergleich mit den Jonen der Elektrolyte; sie sind viel grösser und schwerer, weswegen sie nach der Einschaltung in einen galvanischen Stromkreis einen sehr bedeutenden Reibungswiderstand zu überwinden haben bei der Wanderung von einer Elektrode zur anderen. Mit ihrer Grösse und Schwere hängt es zusammen, dass sie die Neigung haben, an der entsprechenden Elektrode auszufallen (was in jüngster Zeit benutzt worden ist zur Ausfällung der colloidalen organischen Molecüle in der weichen Torfmasse und zur industriell betriebenen Torftrocknung). — Im Gegensatz zu den Anionen und Kationen sensu strictiori halten die colloidalen Molecüle ferner sich innerhalb der lösenden Flüssigkeit im Gleichgewicht ohne die Gegenwart entsprechender Antikörper, und es findet in der colloidalen Lösung eine einseitige Wanderung von einer Elektrode nach der anderen statt. Auch darf wohl angenommen werden, dass die Wanderungsgeschwindigkeit colloidal gelöster Molecüle wegen des viel grösseren Reibungswiderstandes relativ klein ist.

Was wir bis jetzt von polarisirten colloidal gelösten Molecülen wissen, steht durchaus nicht im Widerspruch mit der Annahme, dass sie mit entgegengesetzt polarisirten Somatonen ähnliche Neutralisirungsprocesse eingehen, wie die Anionen und Kationen eines Elektrolyten, und wenn vulgäre Jonen zu ihrer Neutralisirung bis zu einem gewissen Grade specifische Antikörper nothwendig haben, so werden wir Aehnliches auch von den colloidal gelösten Molecülen erwarten dürfen.

Der dynamische Gleichgewichtszustand colloidal gelöster Molecüle wird nach der physikalischen Neutralisirung, also nach Aufhebung ihrer Polarisation — wobei die Frage, ob die neutralisirten atomistischen Elektrone ($\oplus$ mit $\pm$) reale Existenz haben, von Nernst aufgeworfen worden ist — alterirt; sie werden inactiv und von den vitalen Proteinmolecülen kann man sagen, dass sie absterben; sie hören auf, die sogenannten katalytischen Wirkungen auszuüben, welche man an ihnen im activen Zustande beobachten kann.

Unter dem Bilde einer solchen elektrischen, also physikalischen, Neutralisirung stelle ich mir auch das Inactivwerden antitoxischer und toxischer Molecüle vor, wenn sie mit einander in Contact gerathen. Dieser Contact kann aber nur hergestellt werden in einem Medium, welches für beide Arten von Molecülen ein Lösungsmittel darstellt, woraus für mich auch die Specifität des Lösungsmittels resultirt, welche ich als Conductor „C“ bezeichne.

Allen diesen Vorstellungen vom Zustandekommen des Neutralisirungsvorganges zwischen dem antitoxischen Molecül $\left(\gtrdot\underline{A}\right)$ und dem toxischen Molecül $\left(\substack{t\lessdot \\ +}\right)$ in dem beiderseitigen Lösungsmittel C entsprechen meine Formeln:

$$\underset{-}{A}\ \underset{+}{t} \text{ plus } C = \left(\underset{-}{A}\ \underset{+}{t}\right)^{1)} C = (At)\ C.$$

Unter der Voraussetzung der Brauchbarkeit dieser Formel habe ich mir dann vom Vergiftungsvorgang, beispielsweise nach der subcutanen Injection des Tetanusgiftes eine Theorie zurecht gemacht, deren wesentlicher Inhalt sich folgendermassen wiedergeben lässt:

Ich nehme an, dass das Cytoplasma der Ganglienzelle alle Bestandtheile des Kerns und der Plasma-Körnchen, worunter sich auch A Molecüle befanden, in gesättigter Lösung enthält, und dass die flüssig gedachte Axencylindersubstanz die gleiche Zusammensetzung besitzt, wie das Ganglienzellen-Cytoplasma, wodurch die Nerven-Einheit bedingt wird, welcher man den Namen „Neuron" gegeben hat.

Wenn dann $\underset{+}{t}$ in die Wirkungssphäre der Axencylindersubstanz an der Endausbreitung eines Nerven geräth, so findet zunächst eine Attraction statt zwischen dem polarisirten, und dadurch activen Tetanusgiftmolecül und seinem in der Axencylindersubstanz sich in gesättigter Lösung befindenden Antikörper $\underset{-}{A}$.

Man kann es dahingestellt sein lassen, ob die Attraction primär bloss in einer Elektronwanderung sich äussert, oder ob das Somaton gleich mitgeht[2], ob also zum Inactivwerden von $\underset{-}{A}$ und $\underset{+}{t}$ der materielle Contact und damit gleichzeitig die chemische Neutralisirung nothwendig ist oder nicht; für die folgenden Ausführungen spielt diese Frage keine entscheidende Rolle.

Ich nehme an, dass $\underset{-}{A}$ und $\underset{+}{t}$ sich in bestimmten Proportionen neutralisiren und den Körper (At) liefern, wodurch im Axencylinder, im Bereich der Neutralisirung, gewissermaassen ein Vacuum für $\underset{-}{A}$ entsteht. Der Gleichgewichtszustand in der normalerweise mit $\underset{-}{A}$

---

1) Vielleicht ist es richtiger zu schreiben:

$$\left(\underset{---}{A}\ \ \underset{+++}{t}\right) C \text{ oder } \left(A'''\ t\right) C.$$

2) Anm. Helmholtz sagt (citirt nach dem Lehrbuch der Experimentalphysik von A. Berliner 1903 S. 527): „Es ist nicht der wägbare Theil, der von der Elektrode angezogen wird; dann müssten die Ionen auch nach ihrer Entladung an der Elektrode noch festhaften. Wir müssen vielmehr schliessen, dass die Ionen nur weil und solange sie elektrisch geladen sind, zur entgegengesetzt geladenen Elektrode gezogen werden. Demgegenüber will Nernst (Theoretische Chemie, 1898, S. 638) die isolirte Elektronenwanderung beschränkt wissen auf metallisch leitende Stoffe. Er sagt: „Der Transport der Elektricität in leitenden Stoffen kann in zweierlei Weise erfolgen, mit oder ohne gleichzeitigen Transport von Materie; letzteres geschieht in den metallisch, ersteres in den elektrolytisch leitenden Stoffen, auch Leiter erster und zweiter Klasse genannt." (Vgl. auch l. c. S. 376ff.) Da nun colloidale Proteinmolecüle sich in ihrem Verhalten den colloidalen Metalllösungen mehr nähern, als den elektrolytisch leitenden Stoffen, so bleibt auch nach Nernst die Frage noch offen, wie es hier mit der Möglichkeit und Wirklichkeit einer isolirten Elektronwanderung steht. Auf alle Fälle steht die Annahme einer Wirkung in distans in dem Sinne, dass von dem neuralen Antikörper eine Attraction durch den Conductor hindurch auf das materielle Tetanusgiftmolecül ausgeübt wird, ohne dass Antikörpersomaton und Giftsomaton sich unmittelbar berühren, nicht ausserhalb einer naturwissenschaftlichen Denkmöglichkeit.

gesätttigten flüssigen Axencylindersubstanz wird nämlich dadurch aufgehoben. Nach bekannten physikalischen Gesetzen muss dem Bestreben, den Gleichgewichtszustand wiederherzustellen, Genüge geleistet werden, was nur durch Zuströmen von $>\underline{A}$ in das entstandene Vacuum von centralwärts gelegenen Partien des Axencylinders her geschehen kann. Inzwischen wandern auch $>^{t}_{+}$ Molecüle, vermöge ihrer polaren Affinität zu $>\underline{A}$, im Axencylinder aufwärts, vereinigen sich von Neuem mit ihrem Antikörper und so weiter fort, bis die immer lebhafter werdenden Bewegungsvorgänge vom Axencylinder auf den Ganglienzelleninhalt übergreifen, dort in den Cytoplasmakörnchen und schliesslich im Kern Lockerung der Structur und Strömungen hervorrufen, von denen ich annehme, dass sie in den Goldscheider-Flatau'schen Versuchen dem menschlichen Auge direct sichtbar gemacht worden sind. (Vgl. Zweites Kapitel S. 41 ff.)

Ich verzichte an dieser Stelle darauf, weiterhin anseinanderzusetzen, wie man den Mechanismus des Zustandekommens eines Muskeltetanus im Gefolge der Vergiftung möglicherweise interpretiren und andere symptomatische Phänomene erklären könnte.

Mir kommt es ja nur darauf an, statt der raumsinnlichen Darstellungsweise Ehrlich's, dem Leser dieser Arbeit meine energetische Auffassung soweit verständlich zu machen, dass man mir das Recht zugesteht, in meiner eigenen Zeichensprache von den Dingen zu reden, über deren Existenzbedingungen ich im Grunde genommen kaum anderer Meinung bin wie Ehrlich.

Ganz gleichgiltig freilich scheint mir die Art der Mittheilung beobachteter Naturvorgänge für den wissenschaftlichen Fortschritt nicht zu sein. Wir können ja immer nur in Bildern und Gleichnissen reden und damit den Versuch unternehmen, uns gegenseitig verständlich zu machen. Nun sind aber die Wortbilder grösstentheils so vieldeutig, dass sie kaum jemals als ein zutreffender Ausdruck gelten können für das, was wir sagen wollen. Die Worte unterliegen ganz unvermeidlich mit der fortschreitenden Bereicherung unserer Kenntnisse einem Begriffswandel, und es kommt mir schon jetzt so vor, als ob die vielen Forscher und Literaten, welche die neueingeführten Ehrlich'schen Worte gebrauchen, nur scheinbar dieselbe Sprache reden; ebenso wie die Philosophen, Theologen und andere Vertreter sogenannter Geisteswissenschaften weit davon entfernt sind, mit den gleichen Worten auch den gleichen Sinn zu verbinden.

Nach meiner Meinung sind die naturwissenschaftlichen Fortschritte ganz wesentlich verknüpft mit dem Gebrauch scharf umschriebener Begriffs-Symbole, mit der Zeichensprache der Mathematiker, Chemiker und Physiker, und so glaube ich auch, dass die biologischen Forschungen für die Dauer auf den Gebrauch von Zeichen mit quantitativem Begriffsinhalt nicht werden verzichten können, wenn sie aus dem Gebiet der speculativen Philosophie in das Gebiet exacter Naturforschung übergeleitet werden sollen.

Zweites Kapitel.

Zur Tetanusvergiftungs-Theorie.

In guter Uebereinstimmung befinden sich meine Abschwächungshypothesen, insofern als sie auf der Annahme eines die Ablenkung der Giftwirkung vom Centralnervensystem bedingenden Moments beruhen, mit den Thatsachen, welche Ransom, Hans Meyer, Gumprecht, Courmont, Doyon, Bruneschettini, Marie, Morax in Bezug auf die Vertheilung des Tetanusgiftes im thierischen Organismus uns kennen gelehrt haben*).

Spritzt man eine Tetanusgiftlösung einem giftempfindlichen Individuum unter die Haut, so gelangt es zunächst zum grössten Theil in die Lymphgefässe und von diesen aus in das Blut. Zum kleineren Theil wird es von den intramusculären Endigungen der motorischen Nerven aufgenommen, die es dem Axencylinder zuführen. Die Giftmolecüle wandern im Axencylinder nur centripetal weiter, und nur solange, als der Nerv noch intacte Axencylindersubstanz enthält. Im degenerirten Axencylinder, z. B. einige Tage nach der Nervendurchschneidung, hört die Giftstoffwanderung vollständig auf. Solange als nach der Nervendurchschneidung noch keine Degeneration eingetreten ist, findet man die Giftstoffwanderung blos verlangsamt, aber nicht aufgehoben. Muskeltetanus tritt erst dann auf, wenn der Giftstoff zu den Rückenmarkscentren gelangt ist, vorausgesetzt, dass dabei der Schwellenwerth für die Reizwirkung in den giftempfindlichen Ganglienzellen überschritten ist. Ceteris paribus wird dieser Schwellenwerth nach einer um so kürzeren Zeitdauer überschritten werden, je mehr Giftmolecüle in einer gegebenen Flüssigkeitsmenge enthalten sind, wodurch die Abkürzung der Incubation mit der Vergrösserung der Giftdosis ohne Weiteres erklärt wird. Ebenso leicht verständlich ist es, dass das Gift innerhalb der kürzeren intraneuralen Bahnen kleiner Thiere ceteris paribus zu den centralen Ganglienzellen schneller transportirt werden wird, als innerhalb der längeren intraneuralen Bahnen grosser Individuen, und es versteht sich endlich von selbst und wird durch das Experiment bestätigt, dass man will-

*) Anmerkung: Literaturangaben und ihre sachverständige Analyse findet man mustergültig in der Arbeit von Hans Meyer und Ransom aus dem Marburger Pharmakologischen Institut im Arch. f. exp. Path. u. Ther. Bd. XLIX („Untersuchungen über den Tetanus").

kürlich die Incubationsdauer verkürzen kann durch directe Einbringung des Giftes in die Nervencentren selbst, oder in solche Nervenabschnitte, die den Nervencentren benachbart sind. Bei Katzen, die nach subcutaner Injection auch der grössten Giftdosen nie ein kürzeres Incubationsstadium zeigen als 28—30 Stunden, kann man beispielsweise schon durch eine relativ kleine Giftdosis, wenn sie in das Rückenmark eingespritzt wird, die Muskelstarre nach 3 Stunden auftreten sehen (H. Meyer und Ransom, l. c. S. 382).

Der local von den intramusculären Nervenendigungen aufgesogene Giftantheil, welcher zum Nervenstamm und zu den Ganglienzellen des Rückenmarks in ähnlicher Weise fortwandert, wie gelöste Stoffe im Erdboden durch die Wurzeln in den Baumstamm und von da zu den Zellen der Endorgane des Baumes (Marie und Morax), bedingt die primäre Uebertragung des Ganglienreizes auf einzelne Muskelpartien (localisirter Tetanus); erst hinterher, wenn das Gift im Rückenmark weiterwandert und immer neue Ganglienzellen befällt, tritt allgemeiner Tetanus auf.

Der auf dem Wege der Lymphbahnen in das Blut gelangte Giftantheil kann seinerseits auch nur von den Nervenendigungen aus zu den nervösen Centralorganen gelangen und führt bei kleinen Thieren von vornherein zu allgemeinem Tetanus, was man experimentell demonstriren kann durch intravenöse Giftinjection. Bei grossen Individuen bedingen die Längenunterschiede der intraneuralen Bahnen, beispielsweise wenn einerseits von den Lymphbahnen und vom Blute aus der Weg von dem unteren Theil einer Extremität aus, andererseits der Weg von einer Kopfpartie aus bis zu dem zugehörigen Rückenmarkscentrum zurückgelegt werden soll, beträchtliche Differenzen in der Transportdauer, was in dem primären Auftreten tetanischer Erscheinungen an den Kinnbacken- und Augenlidmuskeln der Pferde — auch nach intravenöser Vergiftung — zum Ausdruck kommt.

Welche Theile in den giftempfindlichen Zellen es sind, die das Tetanusgiftmolekül attrahiren und von ihm angegriffen werden, entzieht sich vorläufig noch unserer Kenntniss. Ich glaube aber genügenden Grund zu der Annahme zu haben, dass diese Theile sowohl im Kern, wie im Cytoplasma zu suchen sind, und dass in diesem auch gewisse gekörnte Bestandtheile, welche vielleicht als Aequivalente der Trophoplasten (Arthur Meyer) in den Pflanzenzellen gelten können, giftbindend wirken.

Die weiteren Consequenzen würden dann entsprechend der genialen Conception Ehrlich's zu deuten sein, wonach sich vermehrende Substrate des Tetanusangriffs als antitoxisch wirkende Bestandtheile in das Blut abgestossen werden, wo sie in der Blutflüssigkeit gelöst, also extracellulär, sich vorfinden und dann selbstverständlich nicht mehr vermehrungsfähig, aber doch noch mit einem Rest von Vitalität begabt, circuliren und bei der Blutgerinnung in das Serum übertreten.

Es entsteht nun die Frage, ob die das Tetanusgift attrahirenden Molecüle noch in anderen Zellen, als bloss in den Ganglienzellen, oder gar, wie manche Autoren angenommen haben, bloss in motorischen Ganglienzellen, normaler Weise existiren.

Für die Beantwortung dieser Frage haben wir mancherlei Anhaltspunkte.

Ganz ausser Frage gestellt ist die Existenz von Tetanusgift-Angriffs-

substraten in sensiblen Ganglienzellen des Rückenmarks, wo aber naturgemäss die auf sie vom Tetanusgift ausgeübte Reizwirkung nicht zum Muskelkrampf führen kann. Statt dessen tritt eine Gesundheitsstörung ein, welche ihr Entdecker Hans Meyer mit dem Namen „Doloroser Tetanus“ bezeichnet hat. Es ist eine einfache logische Folgerung meiner Hypothese, wenn ich annehme, dass auch die nutritive und generative Reizwirkung, welche vom Tetanusgift auf seine Angriffs-Substrate in den sensiblen Zellen ausgeübt wird, zu einer Abstossung von antitoxischer Substanz in das Blut führen kann, und um so eher führen wird, wenn bei einer relativ starken Vergiftung die Reizwirkung in den motorischen Ganglienzellen zu ihrer Degeneration führt, während die sensiblen Ganglienzellen noch genug Gift abbekommen zur Erreichung des Schwellenwerthes für die generative, nicht aber für die degenerative Reizung.

Dass ausser den im centralen Nervensystem gelegenen Ganglienzellen auch noch andere Zellkörper Gegenstand der Reizung durch das Tetanusgift sein können, scheint mir eine ganz nothwendige Hypothese zu sein, wenn man die Thatsache berücksichtigt, dass das Tetanusgift in relativ hoher Dosirung ein exsudaterzeugendes Mittel ist. Man beobachtet die Entstehung grosser subcutaner, zuweilen auch in den serösen Höhlen gelegener Exsudate besonders dann, wenn zum centralen Nervensystem dem Gift durch circulirendes Antitoxin der Weg abgesperrt ist, und wenn man dann krankmachende, aber nicht tödtliche Giftdosen, zumal von einem abgeschwächten Gift, dem Versuchsthier einverleibt. Ich schliesse daraus, dass das Tetanusgift sympathische Ganglienzellen angreift und betrachte demgemäss auch diese als Träger der hypothetischen Antitoxinproducenten.

Viel weniger gesichert scheint mir die Annahme, dass neben den Ganglienzellen noch andere Zellkörper Träger der Angriffssubstrate für das Tetanusgift sind. Wer die lichtvollen Auseinandersetzungen von Hugo de Vries über „Intracellulare Pangenesis“ (1889 bei Gustav Fischer, Jena) sorgfältig in ihrer Bedeutung für die uns hier beschäftigenden Fragen zu Rathe zieht, dem wird die Möglichkeit einer Mitbetheiligung auch nicht-nervöser Zellkörper bei den Processen, die sich an eine Tetanusvergiftung anschliessen, nicht von der Hand weisen können. Aber von der Möglichkeit zur Wirklichkeit ist ein weiter Schritt. Verschiedenartig angeordnete Versuche bei meinen dem Säugethiertypus angehörigen Laboratoriumsthieren liessen von einem Angriff des Tetanusgiftes auf Zellen nicht-nervösen Ursprungs nichts erkennen. Dagegen schienen mir einige Beobachtungen an Hühnern in dem Sinne gedeutet werden zu können, dass das bei dieser Vogelart nach dem Tetanusgiftimport im Blut auftretende Antitoxin, zum Theil wenigstens, von nicht-nervösen Zellelementen seinen Ursprung ableiten könnte; wenn das später einmal einwandsfrei bewiesen werden würde, so wäre für mich gleichzeitig damit der Beweis geliefert, dass auch ausserhalb des Nervensystems die tetanusgiftbindenden Elementartheile eine intracelluläre Existenz haben können.

Wenn die Forschungen vieler und hervorragender Beobachter durch die Analyse der Vorgänge, welche sich im lebenden Organismus an die Einverleibung von Tetanusgift anschliessen, gegenwärtig bis zu einem gewissen Grade eine befriedigende Vorstellung von dem Mechanismus des Zustandekommens der Vergiftung, der Entgiftung und des Infectionsschutzes ermöglicht haben, so bleibt die Zahl der ungelösten Probleme doch noch sehr gross. Ich will nicht alle hier aufrollen, sondern bloss einige garnicht zu umgehende Probleme etwas genauer umgrenzen.

Ein Problem von essentieller Art ist die Frage nach der chemischen Natur des Tetanusgiftes und des Antitoxins.

Mit vielen anderen Forschern habe ich aus Dialyseversuchen und aus der Art der Fällungsmittel für die giftige Substanz in einem Tetanusrohgift diese Substanz den Albumosen an die Seite gestellt. Die neueren Untersuchungen von Tetanusgiftlösungen im Ultra-Apparat lassen mich aber annehmen, dass damit sehr wenig gesagt wird (vergl. Erstes Capitel), und ich will meine Vermuthungen inbezug auf die substantielle Natur des in Tetanusgiftlösungen specifisch wirksamen Agens lieber für eine spätere Auseinandersetzung zurückstellen, und der Ausdruck „Toxalbumose“ soll hier nur provisorische Geltung haben.

Dagegen halte ich es für endgiltig bewiesen, dass nur genuine Proteine (Albumine und Globuline) Träger des Tetanusantitoxins sein können. Angaben über eiweissfreie Antitoxine (Pröscher u. A.) haben der Nachprüfung in meinem Institut nicht standgehalten.

Gegenüber den anders lautenden Angaben von Tizzoni, Ender und Sternberg, Freund und Sternberg, W. Geng u. s. w. muss ich daran festhalten, dass im antitoxischen Blut sowohl die Albumine wie die Globuline antitoxische Wirksamkeit besitzen (vgl. meine ausführliche Kritik über diesen Gegenstand in „Experimentelle Begründung der antitoxischen Diphtherietherapie“. Deutsche Klinik von v. Leyden und F. Klemperer. 1901). Von erheblichem Interesse ist die Thatsache, dass in der Milch von Kühen, welche isopathisch gegen Tetanus immunisirt worden sind, nur die aus dem Blut stammenden Globuline und Albumine antitoxisch wirksam sind, während das von den Milchdrüsenzellen abstammende Kasein unwirksam gefunden wird, woraus hervorgeht, dass die Zellen der Milchdrüse dem Tetanusgift keine Angriffspunkte gewähren. Diese Thatsache hat mich, neben vielen anderen, zu der Annahme geführt, dass die hypothetischen tetanusgiftempfindlichen Elemente bei Säugethieren nur innerhalb von Zellen des Nervensystems vorkommen.

Mit der Annahme, dass das Tetanusgift in seinen Lösungen als Albumose, das Antitoxin als genuines Protein auftritt, stimmen die Ergebnisse meiner Dialyse-Versuche überein, insofern als eine Giftlösung viel leichter durch Dialysatoren hindurchgeht wie eine Antitoxinlösung, woraus geschlossen werden kann, dass das Antitoxinmolekül viel grösser ist wie das Giftmolekül. Gelegentlich meiner Dialyseversuche bekam ich den Eindruck, als ob das Antitoxin derart eine Attraction auf die Giftmoleküle ausübt, dass ceteris paribus mehr Gift durch den Dialysator in eine Lösung von antitoxischem Protein übergeht als in eine Lösung von nicht antitoxischem Protein. Mit einem derartigen Verhalten würde in gutem Einklang stehen die ausschliesslich centripetale Giftstoffwanderung in der Richtung nach den materiellen Substraten für den

Giftangriff in den Zellen, für welche Substrate ich von jetzt ab den Ehrlich'schen Ausdruck „Gift-Receptoren“ anwenden werde.

Unter der Voraussetzung einer Gift-Attraction Seitens der intracellularen Receptoren, unter der weiteren Voraussetzung der Neuronen-Theorie, unter Anerkennung endlich meiner physiologischen Begründung des Vorkommens der Receptoren ausschliesslich in Ganglienzellen und in der Axencylindersubstanz ist die ascendirende (centripetale) Giftstoffwanderung innerhalb der Axencylindersubstanz der peripherischen Nerven leicht verständlich, ebenso wie die Anwesenheit eines Giftüberschusses in den mit Receptoren versehenen Ganglienzellen nach so grossem Giftimport, dass danach Degeneration der Zelle erfolgt.

Consequenter Weise wird umgekehrt zu schliessen sein, dass Zellen, welchen die Receptoren fehlen, wegen der mangelnden Giftattraction, bei vergleichender Untersuchung viel weniger Gift aufweisen müssen, als die drei oben genannten Categorien von Ganglienzellen, was in Bezug auf die Zellen drüsiger Organe im Experiment leicht bestätigt werden kann.

Nun hat in meinem Institut schon vor 4 Jahren Ransom gezeigt, dass ganz auffallend gering der Giftgehalt der blutfreien Gehirnsubstanz auch nach sehr starker Vergiftung ausfällt. Das könnte a priori zurückgeführt werden auf eine sehr starke, giftneutralisirende Kraft der Gehirn-Gangliensubstanz; das kann aber auch auf einem Mangel der Gehirnganglienzellen an Receptoren beruhen. Meine eigenen Untersuchungen haben mich mehr und mehr zu der letzteren Auffassung geführt, und durch die schönen und überaus wichtigen vergleichenden Experimente von V. Morax und A. Marie (Mai-Heft 1903 der Annales de l'Institut Pasteur) aus Roux's Laboratorium halte ich die Annahme, dass in der That die cerebralen Neurone zur activen vitalen Tetanusgiftaufnahme nicht befähigt sind, zum mindesten nicht für widerlegt.

Das ausschliessliche Gebundensein der Antitoxinwirkung an genuine Proteïne lässt darauf schliessen, dass die Angriffspunkte für die Giftfunction, welche nach meiner Vorstellung mit dem Blutantitoxin identisch sind, in solchen Zellenbestandtheilen liegen, welche aus genuinem Proteïn bestehen. Dieses genuine Proteïn der Ganglienzellen ist möglicherweise chemisch verschieden von genuinem Proteïn anderweitigen Ursprungs, und vielleicht werden wir noch dazu gelangen, es von den sonstigen Eiweissstoffen des Blutes zu trennen. Bei dem gegenwärtigen Stande der Eiweisschemie ist aber die Aussicht dazu nicht sehr gross, und ich selbst habe nach vielfachen fehlgeschlagenen Versuchen auf weiteres Arbeiten nach dieser Richtung vorläufig verzichtet. Nach meiner Vorstellung verschwinden die Ganglienzellen-Proteïne im Blut, wie eine kleine Menge löslicher Proteïnsubstanz in einem grossen See.

In jüngster Zeit habe ich mit Much in dem Zusatz von Kernfarbstoffen ein differentialdiagnostisches Mittel zur Unterscheidung von antitoxischem und nicht antitoxischem Serum gefunden, glaube aber, dass die verschiedene Färbbarkeit nicht bedingt wird durch das $\searrow\underline{A}$ in meiner Formel (S.25), sondern durch einen Mehrgehalt des antitoxischen Serums an „C“.

Dass das antitoxische Eiweiss functionell verschieden ist von dem gewöhnlichen Bluteiweiss, hat nicht ohne Weiteres zur Folge, dass es auch chemisch davon verschieden sein muss. Und eben so wenig ist es eine unabweisliche Forderung, dass das antitoxische Eiweiss chemisch

ein anderer Körper geworden sein muss, wenn er unter dem Einfluss der Tetanusgiftwirkung in den antitoxisch unwirksamen Zustand übergeht.

Irgend etwas muss sich ja dabei geändert haben; aber ähnlich wie die metallischen Leiter positiver und negativer Elektricität vor und nach dem Ausgleich ihrer activen Zustände im Sinne der chemischen Analyse dieselben Körper bleiben, so könnte es auch sein, dass das antitoxische Eiweiss ein mit specifischer Energie beladener Körper ist, der durch Contact inactiv wird, ohne dass dabei eine Aenderung seiner chemischen Constitution für uns zu Tage tritt.

Wir sind mit dieser Ueberlegung schon in die Discussion der functionellen Probleme eingetreten, die sich an das Studium des Tetanusgiftes und des Tetanusantitoxins anschliessen.

Was wir darüber mit Bestimmtheit wissen, das ist einzig und allein die Thatsache des partiellen oder totalen Unwirksamwerdens von Gift und Antitoxin — je nach dem Mengenverhältniss der aufeinander einwirkenden giftigen und antitoxischen Substrate.

Ueber das „Wie“ des Unwirksamswerden, mit anderen Worten „über den Mechanismus des Zustandekommens der gegenseitigen Inactivirung“, können wir nur Vermuthungen aussprechen.

Wenn Ehrlich eine chemische Bindung zwischen Giftmolecül und Antitoxinmolecül seiner Analyse der im Thierexperiment zu beobachtenden Neutralisirungsverhältnisse zu Grunde legt, so ist das keine Beobachtungsthatsache, sondern eine Vermuthung, und zwar eine Vermuthung, die als erster ich selbst lancirt habe gelegentlich meiner Polemik mit H. Buchner (1893—94), um die Lehre dieses Forschers zurück zu weisen, nach welcher die schützende und heilende Antitoxinwirkung zu Stande kommen sollte durch die Beeinflussung lebender Körperzellen durch das Antitoxin. Ich halte nach wie vor daran fest, dass das nicht der Fall ist, dass vielmehr das Antitoxin seine therapeutische Leistungsfähigkeit einzig und allein der Entgiftung des Giftträgers verdankt. Ehrlich hatte wohl ursprünglich mehr an einen Abbau des Giftmolecüls als Ursache der Entgiftung gedacht, als an eine Neutralisirung durch Bindung im Sinne der Chemiker. Wenigstens spricht dafür der von ihm eingeführte Ausdruck „Giftzerstörung“, welcher Ausdruck, so viel ich weiss, zum ersten Mal vorkommt in Ehrlich's Abrinarbeit aus dem Jahre 1891 (Deutsche medicinische Wochenschrift). Bei der grossen Autorität, welche Ehrlich in chemischen Gedankengängen für mich besitzt, übernahm ich zeitweise die Vorstellungsweise, welche mit dem Wort „Zerstören“ verknüpft ist, für welche ja Analoga bei der Einwirkung von Proteinkörpern auf einander genugsam bekannt sind, z. B. wenn Pepsinferment Albumosen zu Peptonen abbaut und so gewissermaassen zerstört. Meiner eigenen Betrachtungsweise lag aber Anfangs der 90er Jahre näher die Annahme einer Entgiftung nach dem Typus der Säureneutralisirung durch Alkali, und in diesem Sinne habe ich mich in meinem Buch „Infection und Desinfection. 1894. S. 240 ff.“ ausführlich geäussert.

Später wollten viele meiner Beobachtungen über die Inactivirung von Gift und Antitoxin sich diesem chemischen Neutralisirungstypus nur

schwer oder gar nicht einfügen. Dass auch die schönen Versuche von Martin und Cherry über Schlangengift und Antitoxin nicht geeignet sind, meine diesbezüglichen Bedenken zu beseitigen, habe ich in der oben citirten Diphtherie-Arbeit in v. Leyden's und Klemperer's „Deutsche Klinik“ (S. 81) ausführlich begründet, und ich will daraus an dieser Stelle den wesentlichsten Inhalt recapituliren.

Martin und Cherry mischten antitoxisches Schlangenserum in solchem Verhältniss mit Schlangengift, dass im ersten Fall 1 Ccm. Serum zwei tödtliche Minimaldosen davon enthielt (Mischung I), im zweiten Fall drei (Mischung II), und im dritten Fall vier tödtliche Minimaldosen (Mischung III). Ausgehend von der im Jahre 1896 durch Martin (Journ. of Physiol. 1896, XX) gefundenen Thatsache, dass man in einer Lösung, die neben Stoffen mit sehr grossem Molecül solche mit kleinerem Molecül enthält, die ersteren von den letzteren trennen kann, indem man die Lösung unter hohem Druck durch eine Gelatinehaut filtrirt, wobei die Stoffe mit sehr grossem Molecül von der Gelatinehaut zurückgehalten werden; und gleichzeitig ausgehend von der Hypothese, dass das Antitoxinmolecül viel grösser ist als das Giftmolecül, rechneten die Verfasser darauf, dass sie das Schlangengift aus den Mischungen mit antitoxischem Serum durch eine solche Filtration wieder abscheiden würden, falls es ungebunden neben dem Antitoxin existirt, dass dagegen das Filtrat kein Gift enthalten würde, wenn das Schlangengift vom Antitoxin chemisch gebunden ist.

Martin und Cherry filtrirten nun die Mischungen I, II und III durch eine Gelatinehaut hindurch, nachdem diese Mischungen verschieden lange Zeit, 2, 5, 10, 15 und 30 Minuten, vom Zeitpunkt der Herstellung an gerechnet, bei 20—23° C. gestanden hatten, und sie sahen dann zu, welche Wirkung 1 Ccm. des Filtrats von jeder Mischung auf Meerschweine bei subcutaner Injection ausübte, nachdem sie vorher festgestellt hatten, dass die in 1 Ccm. der Mischung I enthaltene Giftmenge ohne Antitoxin Meerschweine nach 15 Stunden, die Giftmenge in 1 Ccm. der Mischung II nach 12 Stunden, die Giftmenge in 1 Ccm. der Mischung III nach 9 Stunden tödtete; und sie fanden bei dieser Versuchsanordnung, dass 1 Ccm. des Filtrats von allen drei Mischungen gänzlich unwirksam geworden war, wenn sie vor der Filtration 30 Minuten lang gestanden hatten; dass dagegen nach kürzerem Stehen der Mischungen vor der Filtration noch Gift in 1 Ccm. Filtrat enthalten war, und dass die Menge desselben umso grösser war, je weniger lange Zeit die Mischungen gestanden hatten, und je mehr Gift in der Mischung ursprünglich vorhanden war.

Die Versuchsergebnisse im Einzelnen lassen sich in übersichtlicher Weise erkennbar machen durch die Darstellung in der nachstehenden Tabelle:

Die Mischungen haben vor der Filtration bei 20—23° C. gestanden	1 Ccm. Filtrat der Mischung		
	I wirkt auf Meerschweine	II wirkt auf Meerschweine	III wirkt auf Meerschweine
2 Minuten . . .	≡	† nach 20 Stunden	† nach 13 Stunden
5 „ . . .	≡	† „ 28 „	† „ 15 „
10 „ . . .	0	≡	† „ 23 „
15 „ . . .	0	—	≡
30 „ . . .	0	0	0
	Giftdosis in I ohne Antitoxin wirkt auf Meerschweine	Giftdosis in II ohne Antitoxin wirkt auf Meerschweine	Giftdosis in III ohne Antitoxin wirkt auf Meerschweine
	† nach 15 Stunden	† nach 12 Stunden	† nach 9 Stunden

Unter dem starken Eindruck dieser Versuche habe ich früher geglaubt, nothwendigerweise schliessen zu müssen, dass das Unschädlichwerden eines giftigen Proteins durch das zugehörige Antitoxin einer Neutralisation im Sinne der Chemiker zuzuschreiben ist, bei welcher Gift und Antitoxin sich zu einem grösseren Molecül vereinigen, so dass aus zwei chemischen Individuen ein einziges wird. Martin und Cherry hatten Schlangengift mit dem zugehörigen Serumantitoxin in vitro zusammengemischt. Sie fanden danach, dass beim Filtriren der Mischung durch eine Gelatineschicht zwar noch nach 2 bis 15 Minuten, aber nicht mehr nach 30 Minuten, giftige Substanz hindurchgeht. Daraus zogen diese Autoren, und ich mit ihnen, den Schluss, dass die giftige und die antitoxische Substanz sich bei längerem Contact in der Mischung zu einem grösseren Molecül vereinigt hätten, welches die Gelatineschicht nicht zu durchdringen vermag. A priori kann diese Schlussfolgerung richtig sein; nothwendig aber ist sie nicht. Gesetzt den Fall, dass das antitoxische Eiweiss chemisch unverändert geblieben ist, und dass es blos seine antitoxische Energie verloren hat, und gesetzt den Fall, dass ebenso auch das giftige Protein, ohne eine chemische Verbindung mit Antitoxin einzugehen, blos die Giftigkeit verloren hat, im Uebrigen aber dasselbe Protein geblieben ist, welches es vorher war, so wird letzteres zwar nach wie vor die Gelatineschicht passiren, aber in ungiftiger Form. In dieser kann es durch den Thierversuch nicht nachgewiesen werden, wohl aber durch die chemische Analyse. Bis jetzt haben nun weder Martin und Cherry, noch sonst Jemand den Nachweis geliefert, dass das chemische Substrat für die Giftwirkung durch das Gelatinefilter nach der Entgiftung nicht mehr hindurchgeht, und von dieser Seite her sind keine zwingenden Argumente beigebracht worden zur Widerlegung der Hypothese, dass speciell bei der antitoxischen Unschädlichmachung des Schlangengiftes es sich um eine Antitoxin-Neutralisirung durch blossen Contact handeln könne, in dem Sinne, dass von Seiten des Blutantitoxins Energie abgegeben wird an die das Giftmolecül repräsentirenden Bestandtheile, durch welche Energieabgabe einerseits das Protein-Substrat der antitoxischen Wirkung inactiv, andererseits die giftige Substanz so trans-

formirt wird, dass ihre Giftigkeit verringert oder ganz aufgehoben wird, ohne dass das Antitoxinmolecül in ihren Bestand eingetreten ist.

Zum Zweck der experimentellen Prüfung vieler logischer Deduktionen, welche aus dieser Entladungshypothese abgeleitet werden können, musste ich zum Theil mit Giftlösungen arbeiten, die einen viel höheren directen Giftwerth haben als IIa.

Ich wählte dazu Tet. G. XIa. Da dieses neue Gift sich von IIa und allen meinen übrigen Tetanusgiften, welche von der im Eingang dieser Arbeit beschriebenen Cultur herstammen, sehr wesentlich unterscheidet, kann eine genauere Beschreibung seiner Eigenschaften nicht umgangen werden.

Tet. G. XIa stammt her von einer Cultur, welche Dr. Römer im Jahre 1902 von einem in der Marburger Chirurgischen Klinik sehr acut verlaufenen Tetanusfall gewonnen hat. Diese Cultur (Tetb. 2) unterscheidet sich von meiner alten Cultur (Tetb. 1) zunächst morphologisch insofern, als sie bei der üblichen Züchtung zum Zweck der Giftgewinnung in zuckerfreier Bouillon keine Neigung zur Ausbildung richtiger Dauersporen zeigt. Man sieht zwar im mikroskopischen Bilde — ähnlich wie beim Uebergang von Tetb. 1 zur Sporenbildung — auch in Tetb. 2 mit Kernfärbemitteln sich leicht und stark färbende Protoplasmabestandtheile innerhalb der schlauchförmigen Hülle nach einem Ende des Stäbchens hinwandern und dort, eingeschlossen von der kugelig aufgetriebenen Hüllsubstanz, zu einem runden Körper anschwellen, dessen Durchmesser fast ums Doppelte den des Stäbchens übertrifft. Dieser die Sporen-Anlage repräsentirende runde Körper verliert aber nicht, wie die fertigen Dauersporen, die grosse Aufnahmefähigkeit für Kernfarben; er bleibt einige Zeit im Zusammenhang mit einem ganz dünnen, fadenförmigen Protoplasmarest, der in der ganz schwach färbbaren Hülle gelegen ist. Später verschwindet die Hüllsubstanz vollständig; das Protoplasma bleibt dann hinterher noch tagelang in Kugelform sichtbar, zerfällt schliesslich aber, und man wird dann bloss noch durch diffus gefärbte Partikelchen an die frühere Existenz der Sporenanlagen erinnert. Während der Protoplasmawanderung zu einem Stäbchenende habe ich häufig das Auftreten von kleinen Bläschen innerhalb der sich entleerenden schlauchförmigen Hüllsubstanz gesehen, welche ich als Vacuolen ansprechen und mit der Giftproduction in Zusammenhang bringen möchte.

Ich habe den Eindruck bekommen, als ob das Auftreten grösserer Giftmengen geknüpft ist an das Verschwinden der Hüllsubstanz und das Freiwerden des ungefärbt bleibenden Inhalts der Schläuche, welchen hypothetischen Inhalt ich mit dem der vacuolenähnlichen Gebilde für gleichartig halten möchte.

Trennt man zu der Zeit, wo die anfänglich durchweg trübe aussehende Bouilloncultur sich in den oberen Schichten zu klären beginnt, den unteren getrübten Bouillonantheil von der klarwerdenden Schicht, so sieht man bei mikroskopischer Betrachtung in der getrübten Bouillon neben den Protoplasmaresten der Tetanusbacillen, kugeligen Sporenanlagen und leeren Schläuchen, noch viele intacte Tetanusbacillen, welche

sich noch ebenso mit Methylenblau färben, wie die Bacillen. Es finden sich darin aber auch alle Uebergangsstadien. Ich kam nun zu der Schlussfolgerung, dass die noch geschlossenen Schläuche Gift enthalten müssten, und dass in Folge dessen, wenn man durch Schütteln, Centrifugiren und durch andere Mittel in dem getrübten Bouillonantheil den giftigen Schlauchinhalt frei macht, im Filtrat dieses Antheils mehr Tetanusgift enthalten sein musste, als in dem dekantirten klaren Bouillon-Antheil. Diese Schlussfolgerung hat durch das Experiment volle Bestätigung erhalten; ich habe nämlich in vielen Fällen aus dem getrübten Bouillonantheil 3 mal bis 5 mal mehr Gift pro 1 Ccm. Filtrat erhalten, als in dem spontan geklärten Bouillonantheil. Von erheblichem Interesse scheint mir die Thatsache zu sein, dass in ähnlich angestellten vergleichenden Versuchen mit Diphtherie-Bouillonculturen es mir nicht gelungen ist, innerhalb der Bacillenleiber mehr Gift nachzuweisen, als in der umgebenden Flüssigkeit; ja es scheint mir sogar, als ob 1 Grm. Bacillensubstanz in Diphtheriebouillonculturen weniger Gift enthält als 1 Ccm. der klaren Flüssigkeit, aus welcher die Bacillensubstanz gewonnen wurde.

Dass nicht die mit Kernfarben sich stark färbenden Protoplasmatheile der Tetanusbacillen mit der giftigen Substanz identisch sein können, schliesse ich aus Versuchen, welche ich angestellt habe, um den Einfluss verschiedener Nährstoffe auf die Tetanusgift-Production zu studiren. Es giebt darunter mehrere, z. B. Traubenzucker und Glycerin, welche in ganz hervorragendem Maasse befähigt sind, die Vermehrung der Tetb.-Protoplasten zu befördern; anstatt einer starken Giftwirkung solcher sehr reichlich gewachsener Bouillonculturen zeigt sich jedoch bei ihrer Untersuchung ein fast vollkommenes Fehlen von gelöster giftiger Substanz, und auch aus den abcentrifugirten Bacillenmassen sind durch die bekannten Zertrümmerungsmittel nennenswerthe Giftquantitäten nicht zu gewinnen. Dagegen ist die Infectiosität der beispielsweise aus Zuckerculturen herstammenden Bacillen und Sporen — denn in Zuckerbouillon bilden auch die Tetb. 2 typische Dauersporen — nicht verloren gegangen, und in zuckerfreier Bouillon produciren solche giftfreien Tetanuskeime das lösliche Gift wieder in unveränderter Stärke. Diese Beobachtung und eine Reihe von anderen Thatsachen haben mich zu der Meinung gebracht, dass die Tetanusbacillen dann am meisten Gift produciren, wenn sie gezwungen werden, ihren Bedarf an Kohlehydraten aus Protein-Molecülen zu decken, nachdem sie diese mit Hilfe einer protoplasmatischen Diastase gespalten haben.

Ganz analoge Beobachtungen kann man auch an den Diphtheriebacillen machen; auch diese produciren in zuckerhaltigen Nährlösungen wenig oder gar kein Gift. Die Thatsache, dass sowohl die Tetanusbacillen wie die Diphtheriebacillen auch eine Peptonbouillon ohne willkürlichen Zuckerzusatz in den ersten Tagen des reichlichen Wachsthums nur wenig giftig machen, bringe ich in Zusammenhang mit assimilirbaren freien Kohlehydraten, welche aus dem zur Bouillonzubereitung benutzten Fleisch in die Nährflüssigkeit übergehen; ich nehme an, dass erst nach dem Verbrauch dieser Kohlehydrate die energische Inanspruchnahme von Proteinen zur Deckung des Kohlehydratbedarfs und damit die Giftproduction beginnt.

Zur Erklärung des verschiedenen Verhaltens der Tetanusbacillen und

Diphtheriebacillen, insofern als jene in einer Volum-Einheit ihrer Leiber mehr Gift enthalten als die gleiche Volum-Einheit von der sie umgebenden Flüssigkeit, diese aber weniger, nehme ich die Hypothese zu Hilfe, dass die proteinspaltende und dadurch giftproducirende Diastase bei den Tetanusbacillen innerhalb der den Protoplasten umgebenden, schwer durchgängigen Hülle arbeitet, während sie bei den Diphtheriebacillen durch eine viel leichter durchgängige Hüllsubstanz von der Nährflüssigkeit getrennt ist; ferner scheinen mir die Diphtheriebacillen kein Organ zur intracellulären Aufspeicherung ihres toxischen Arbeitsproductes zu besitzen.

Die Begünstigung der Giftproduction in Tetanus-Bouillonculturen (Tetb. 2 B. K.) durch manche andere Bakterien führe ich auf die Vorwegnahme der aus dem Fleisch stammenden Kohlehydrate in der Nährflüssigkeit durch die fremden Bakterien zurück.

Mein Tet. G. XIa ist nun ein unter Toluol aufbewahrtes Filtrat von einer Tetb. 2-Reincultur in Fleischwasser-Pepton-Bouillon (Fl.P.B.K.). Die dieses Gift liefernde Cultur war vom 14. bis 24. Mai 1903 bei 37° gewachsen und liess in dem Bodensatz der im Uebrigen ganz klar gewordenen Nährflüssigkeit fast gar keine intacten Bacillen, wenige Köpfchen tragende Schläuche, ziemlich viel Protoplasmakugeln und sehr viel zerfallene Protoplasmamassen erkennen.

Das am $^{24}/_{V}\,^{03}$ gewonnene Filtrat = Tet. G. XIa enthielt in 1 Ccm. bei einem Gehalt von 2,000.000 + ms ca. 2,000.000 + Ms, 10,000.000 + M und **2,000.000 + K**.

Durch den bei der Vergleichung dieser Zahlen mit dem Prüfungsergebniss an frischen Tetb 1-Culturfiltraten (2,000.000 + ms, 2,000.000 + Ms, 10,000.000 + M und **16.000 + K** pro 1 Ccm.) zu Tage tretenden auffallend hohen + K-Werth erweist sich mein Tet. G. XIa als dieselbe Giftmodification, welche ich an einem von Tizzoni erhaltenen Trocken-Tetanusgift im 2. Heft meiner „Beiträge", S. 1088 ff. genau beschrieben habe, und diesen relativ hohen + K Werth zeigen ausnahmslos alle Culturfiltrate von Tetb 2.

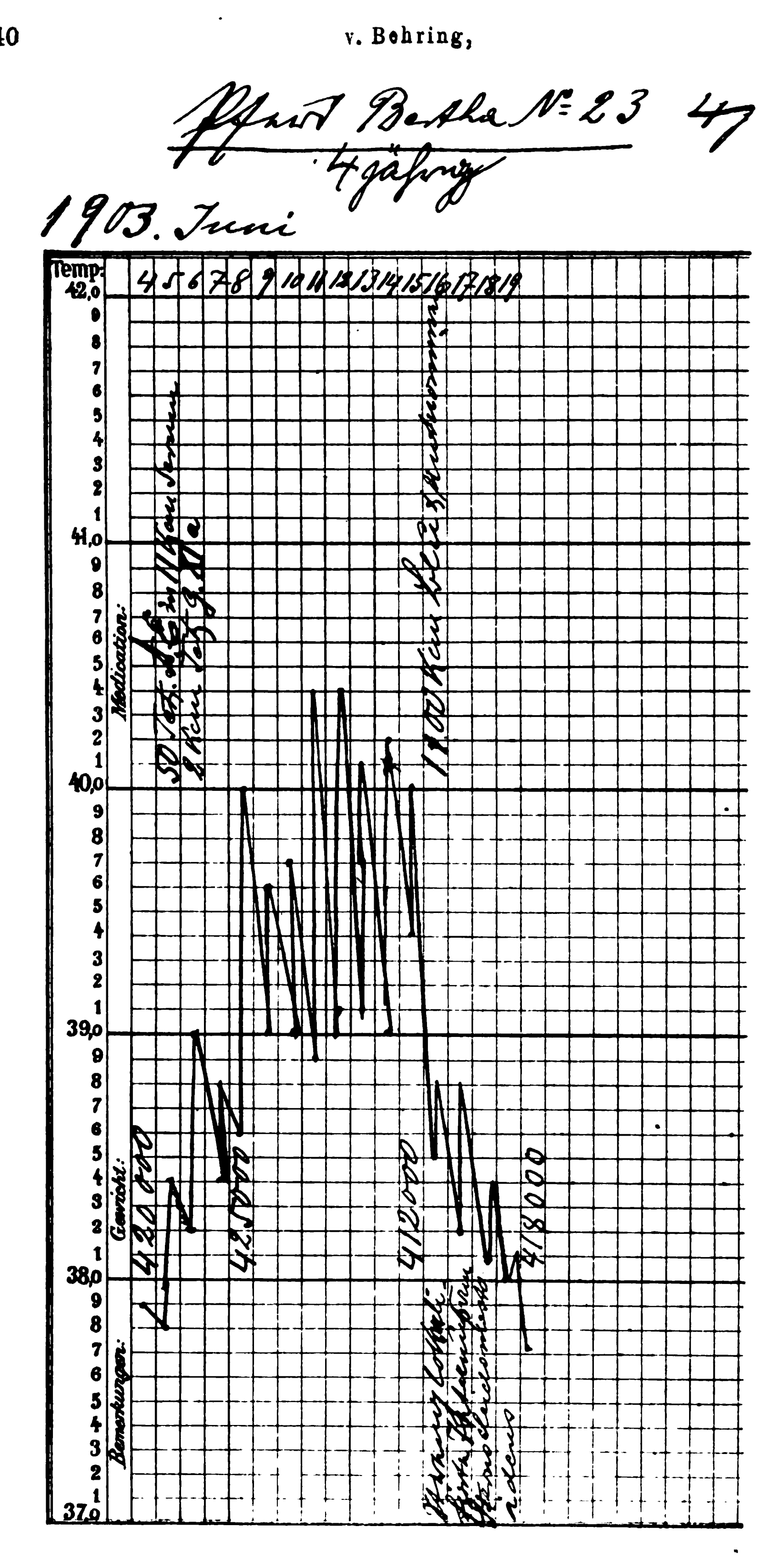
Wer, wie Tizzoni es früher that, den Giftwerth von Tetanusgiftlösungen unter Zugrundelegung ihrer im Kaninchenversuch festzustellenden krankmachenden Wirkung einschätzt, der muss nothwendig zu der Schlussfolgerung gelangen, dass XIa ein sehr viel stärkeres Tetanusgift ist als IIa. Tet. G. XIa war im frischen, nicht abgeschwächten Zustande 125 mal mehr giftig für Kaninchen als die das Tet. G. IIa zusammensetzenden frischen Culturfiltrate von Tetb 1 mit einem indirecten Giftwerth von 2,000.000 + ms und mit einem directen Giftwerth von 16.000 + K pro Ccm. Wer dagegen das Ergebniss der directen Giftprüfungen an Mäusen und Meerschweinen der Giftwerthbeurtheilung zu Grunde legt, der wird die frischen Culturfiltrate von Tetb 1 und 2, wenn sie den gleichen indirecten Giftwerth haben, auch in Bezug auf den directen Giftwerth für gleichwerthig erklären müssen.

Mir kam es bei meinen vergleichenden Studien hauptsächlich auf ein Urtheil darüber an, ob ich von dem Culturstamm Tetb 2 solche

Gifte erhalten könnte, die zur Antitoxinerzeugung im Pferdekörper sich besser eignen als meine Tetb 1-Gifte. Von diesem Gesichtspunkt aus betrachtet ist XIa ungünstiger zu beurtheilen als IIa. Ich halte es für sehr wahrscheinlich, dass XIa, wenn es so hochgradig abgeschwächt sein wird wie IIa, zu Antitoxingewinnungszwecken ebenso brauchbar werden wird wie dieses; vorläufig aber hat es sich mir für die Erzeugung der Grundimmunität als ganz ungeeignet erwiesen, und bei schon hoch immunisirten Pferden leistet es für die Steigerung des Blutantitoxin-Gehaltes eher etwas weniger als nach meinen Erfahrungen von seinem indirecten Giftwerth erwartet werden sollte. Es treffen hier alle die Beobachtungen zu, welche ich in meinen „Beiträgen" im 1. Heft, S. 1061 bis 1067 genau mitgetheilt habe.

Bei meinen Pferdeversuchen habe ich übrigens die theoretisch sehr bedeutungsvolle Beobachtung gemacht, dass (an Stelle der noch nicht Leben und Gesundheit bedrohenden exsudaterzeugenden Wirkung von IIa) durch XIa bei tetanusimmunisirten Pferden ein streng localisirter Tetanus derjenigen Muskelpartien sich einstellt, welche an der Giftinjectionsstelle gelegen sind. Ich schliesse daraus, dass vom subcutanen Gewebe aus, bei hämatogener Giftsperre nach den nervösen Centralorganen hin, das stark abgeschwächte Tet. G. IIa zwar zu den sympathischen Ganglienzellen gelangen und deren Function alteriren kann, wenig oder gar nicht aber zu den motorischen Ganglienzellen des Rückenmarks gelangt, während das nicht abgeschwächte Tet. G. XIa von den intramuskulären Nervenendigungen leichter als IIa resorbirt und zu den motorischen Ganglienzellen fortgeführt wird. Bei dem tetanusimmunisirten Pferde Bertha, bei welchem ich durch XIa localisirten Tetanus bekommen habe, war nach einer subcutanen Giftinjection an der linken Halsseite besonders der M. sternocleidomastoideus vollkommen tetanisch geworden, ohne dass unter der Haut mehr als eine schnell vorübergehende geringe Exsudation von Flüssigkeit festgestellt worden konnte. Dass aber sympathische Ganglienzellen nicht ganz unbetheiligt geblieben sind, möchte ich deswegen annehmen, weil die Fiebercurve und die Gewichtsverhältnisse (cfr. nebenstehende Tabelle) genau dasselbe Bild darboten, welches man bei Pferden auch ohne jede Alteration von motorischen Rückenmarkscentren bekommt.

Wie auch in späterer Zeit die Frage nach dem Wirkungsbereich des Tetanusgiftes im Organismus giftempfindlicher animalischer Individuen entschieden werden möge, darüber glaube ich jetzt schon genügend unterrichtet zu sein, um sagen zu können, dass zwar zweifellos Ganglienzellen des centralen Nervensystems directe Angriffspunkte für das Gift repräsentiren, dass aber andererseits auch peripherisch gelegene Zellen der Tetanusgiftwirkung unterliegen, und ich habe eine grosse Reihe von Anhaltspunkten für die Annahme, dass besonders Zellelemente, welche dem vasomotorischen Apparat angehören, morphologische und functionelle Alterationen erleiden, wenn sie unter dem Einfluss des Tetanusgiftes entstehen. Speciell bei ausgewachsenen Kaninchen scheinen cellu-


Temp.
42,0
41,0
40,0
39,0
38,0
37,0
Medication:
Gewicht:
Bemerkungen:
1903. Juni
4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
420 800
425000
412000
418000

läre Angriffspunkte in hervorragendem Masse sich vorzufinden in den Wandungen der kleinsten Gefässe, womit ich die Existenz einer auf das Tetanusgift specifisch einwirkenden Diastase in der aus zerkleinerten Kaninchenlungen zu gewinnenden Extractionsflüssigkeit in Zusammenhang bringe. Im ersten Heft dieser „Beiträge" habe ich dieser Diastase den Namen „Tetanotoxinase" gegeben und ihre Eigenschaften auf S. 1075 bis S. 1088 genau beschrieben.

Der Gedanke lag nahe, den Versuch einer directen Sichtbarmachung der hypothetischen cellulären Alterationen in den Gefässwandungen mit Hülfe von electiven Färbemethoden zu unternehmen. Ich habe mich in Gemeinschaft mit Dr. Much dieser Aufgabe unterzogen, wobei wir zunächst ähnlich vorgehen, wie wir das für die cellulären Angriffspunkte der Milzbrandbacillen im Organismus der Mäuse und Meerschweine in einer Arbeit beschrieben haben, welche in der Neujahrsnummer 1904 der Deutschen medicinischen Wochenschrift erscheinen wird; und wir hoffen auf diesem Wege in einwandsfreier Weise einerseits die Existenz von autonomen biologischen Einheiten innerhalb von tetanusgiftempfindlichen Zellen und andererseits die Existenz einer Substanz demonstriren zu können, welcher in meiner Formel:

$$>\underset{-}{A} \underset{C}{—} \underset{+}{t}< \; = \left(\underset{-}{A} \Leftrightarrow \underset{+}{t}\right)^{C} = (At)\,C$$

die Rolle des Conductors „C" zufällt.

Es kann aber noch sehr lange dauern, ehe wir für den Tetanus in einer abgeschlossenen Arbeit unsere diesbezüglichen Versuchsergebnisse mittheilen werden. Inzwischen möchte ich einige für unsere eigenen Experimente mir wichtig erscheinende Gesichtspunkte, betreffend den mikroskopischen Nachweis von specifischen Beziehungen zwischen einem Infectionsstoff und animalischen Zellindividuen, festlegen an der Hand eines kritischen Referats über ähnliche Untersuchungen von Goldscheider und Flatau aus dem Jahre 1897 (Fortschritte der Medicin No. 16).

In ihrer Arbeit „Weitere Beiträge zur Pathologie der Nervenzellen" gehen Goldscheider und Flatau von der wohl zuerst von Goldscheider concipirten Voraussetzung aus, dass „Neurone" vom Tetanusgift vergiftet werden.

An nicht weniger als 103 Kaninchen studirten die Verfasser aufs sorgfältigste die symptomatologischen und morphologischen Folgeerscheinungen der intravenösen Tetanusgift-Einverleibung, wobei sie in sehr lehrreicher Weise die Versuchsbedingungen variirt haben, zumal was die Dosirung des Giftes, die Concentration der Giftlösungen, die Beeinflussung der Vergiftungserscheinungen durch Antitoxinbehandlung, die Untersuchung der Thiere in verschiedenen Vergiftungsstadien und Aehnliches angeht.

Mikroskopisch nachweisbare Veränderungen im Gefolge der Vergiftung scheinen Goldscheider und Flatau nur an den motorischen Ganglienzellen des centralen Nervensystems, speciell verschiedener Abschnitte des Rückenmarks, studirt zu haben.

Das Gesammtergebniss ihrer experimentellen Untersuchungen fassen Goldscheider und Flatau in den nachfolgend wörtlich citirten Sätzen zusammen:

„1. Das Tetanusgift erzeugt bei Kaninchen charakteristische nutritive Veränderungen der motorischen Nervenzellen der Vorderhörner, welche mittelst der Nissl'schen Färbung zu erkennen sind.

2. Dieselben bestehen in Vergrösserung des Kernkörperchens mit Ablassung desselben, Vergrösserung der Nissl'schen Zellkörperchen und Abbröckelung derselben, feinkörnigen Zerfall der Nissl'schen Zellkörperchen und Vergrösserung der Zellen.

3. Was die Reihenfolge dieser Alterationen betrifft, so tritt zuerst Kernkörperchenschwellung auf; während dieselbe zunimmt, entwickelt sich alsbald Nissl'sche Zellkörperchenschwellung. Beide Veränderungen können sehr hohe Grade erreichen. Die Abbröckelung der Nissl'schen Zellkörperchen beginnt entweder erst, nachdem dieselbe schon einen gewissen Grad der Schwellung erreicht haben, oder setzt bereits beim Beginn der Schwellung ein. Es kommen in dieser Hinsicht Verschiedenheiten vor; so kann die Abbröckelung auftreten und bei weitergehender Schwellung wieder verschwinden, um dann event. wiederzukehren. Weiterhin nimmt die Abbröckelung zu und es treten feinere Körnchen auf, so dass schliesslich die Nissl'schen Zellkörperchen in feinkörnigem Zerfall sich vorfinden. Zu dieser Zeit pflegt die Kernkörperchenschwellung sich zurückzubilden, wobei das Kernkörperchen oft eckige Form annimmt; zuweilen ist die gesammte Zelle in dieser Phase etwas vergrössert.

Wir betrachten dieses Stadium als Uebergang zur Norm, da sich gewöhnlich schon eine Anzahl von normalen oder annähernd normalen Zellen vorfindet.

Wenn auch die Zellen beim feinkörnigen Zerfall sehr verändert aussehen und die Nissl'sche Zellkörperchenbildung nicht erkennen lassen, so stellt dieser Zustand doch eine viel geringere Alteration dar als die Schwellung der Nissl'schen Zellkörperchen. Wir glauben, dass die Cohäsion der chromatophilen Massen, von welcher doch schliesslich die Zusammenballung zu den Nissl'chen Zellkörperchen abhängt, ohne erhebliche Bedeutung für das Zellenleben Schwankungen aufweisen kann.

Der feinkörnige Zerfall ist nicht immer ausgesprochen, er fehlt hauptsächlich bei Anwendung schwacher Giftlösungen bezw. bei wirksamer Antitoxin-Injection mit retardirender Wirkung, findet sich dagegen bei concentrirten Giftlösungen.

4. Die Reihe dieser morphologischen Veränderungen ist in ihrem zeitlichen Verlauf abhängig von der Concentration der Giftlösung und der absoluten Menge des Giftes. Bei concentrirten Lösungen verlaufen die Veränderungen schnell, so dass man nach weniger als einem Tage schon die Kernkörperchenschwellung und Nissl'sche Zellkörperchenschwellung abgelaufen findet. Dagegen bei schwächeren Lösungen entwickeln sich die Kernkörperchen- und Nissl'sche Zellkörperchenschwellung und Abbröckelung langsamer und halten sich längere Zeit auf derselben Höhe, so dass man bei sehr verdünnten Lösungen durch mehrere Tage hindurch ein Constantbleiben dieser Alterationen feststellen kann.

Schliesslich gehen auch bei schwachen Lösungen die Veränderungen nach mehr oder weniger langer Zeit zurück (sie konnten 2—3 Wochen lang beobachtet werden), wobei sehr gewöhnlich der feinkörnige Zerfall vermisst wird. Die Nissl'schen Zellkörperchen gewinnen ihr normales

Aussehen früher als das Kernkörperchen, welches mit auffälliger Hartnäckigkeit den geschwollenen Zustand beibehält.

5. Der Einfluss der Concentration der Giftlösung zeigt sich darin, dass auch bei gleicher absoluter Menge des einverleibten Giftes die concentrirtere Lösung eine deutlich stärkere Wirkung entfaltet.

6. Die Nervenzellen reagiren nicht ganz gleichmässig auf das Gift, vielmehr sieht man oft an dicht neben einander gelegenen Exemplaren differente Stadien der Alteration. Namentlich tritt dies beim Rückgang der Veränderungen hervor. Auch individuelle Unterschiede der Thiere spielen eine Rolle.

7. Um eine Anschauung davon zu geben, wie weit der Beginn der Alteration durch die Verdünnung der Giftlösung hinausgeschoben werden kann, erwähnen wir, dass bei 4—5 proc. Lösung schon nach 1—2 Stunden Alterationen merklich sind, während bei Lösung 1 : 1000 dieselben sich erst nach 23 Stunden in der ersten Entwicklung präsentiren.

8. Wir betrachten diese morphologischen Alterationen als charakteristisch für die Tetanusvergiftung, da sie constant und ausnahmslos von uns gefunden wurden, während wir bei andersartigen Einwirkungen (Malonnitril und Erwärmung, Flatau und Marinesco bei Amputation) und auch andere Autoren bei ihren verschiedenartigen Untersuchungen niemals derartige Vorgänge gesehen haben.

9. Welche Beziehungen lassen sich nun aus unseren Untersuchungen zwischen den Vergiftungssymptomen und den morphologischen Veränderungen der Nervenzellen ableiten?

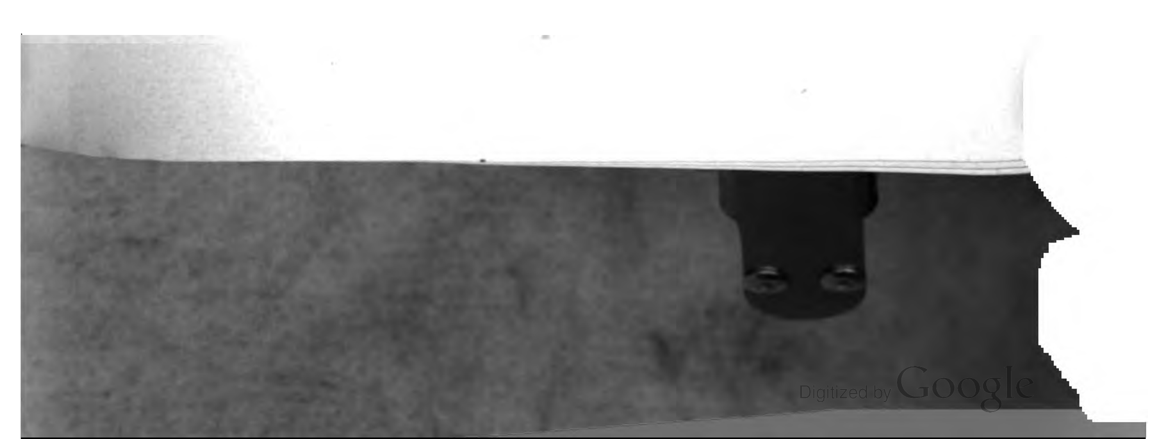
Eine gewisse Aehnlichkeit in dem Verlaufe beider finden wir in dem Umstande, dass bei concentrirten Lösungen sowohl die Symptome wie die morphologischen Veränderungen sich schnell entwickeln, während bei dünneren Lösungen Beides langsamer geschieht und sich längere Zeit auf einer gewissen Höhe hält.

Allein nun stossen wir sofort auf gründliche Differenzen: Erstlich nämlich steigern sich bei concentrirten Lösungen die Symptome mehr und mehr, bis zum Tode, während unsere morphologischen Veränderungen, nachdem sie auf der Höhe angelangt sind, wieder eine Tendenz zur Rückbildung zeigen. Auch bei dünnen Lösungen tritt schliesslich eine Divergenz ein, indem die klinischen Symptome sich weiter steigern können, während die morphologischen Veränderungen Halt machen und sich zurückbilden.

Zweitens finden wir bei gleichen morphologischen Bildern differente Phasen der Vergiftungserscheinungen und umgekehrt bei gleichen Vergiftungssymptomen differente morphologische Zustände.

Somit beschränkt sich die Gemeinschaftlichkeit der Vergiftungssymptome und der nutritiven Veränderungen auf die ganz grobe Beziehung, dass starke Gifte nach beiden Richtungen hin intensive, schwache Gifte schwache Erscheinungen zu Wege bringen. Bei näherer Analyse aber ergiebt sich eine vollkommene Incongruenz, insofern als eine regelmässige Beziehung zwischen den Vergiftungssymptomen einerseits und den histologischen Veränderungen andererseits nicht besteht.

10. Zu eben diesem Schluss waren wir auch bei Malonnitril und Erwärmung, im gewissen Sinne auch bei Strychnin gekommen. Wir



nehmen daher Gelegenheit, noch einmal darauf hinzuweisen, dass bei der Interpretation von Zellveränderungen auf Grund Nissl'scher Methode mit Bezug auf die Symptome Vorsicht zu üben ist. Das gilt namentlich auch für die pathologisch-anatomischen Betrachtungen.

11. Das Antitoxin entfaltet eine deutliche Einwirkung auf die durch das Toxin verursachten morphologischen Veränderungen der Zelle und zwar so, dass dieselben in ihrer Entwicklung und ihrem Ablauf retardirt werden; unter Umständen bei sehr frühzeitiger Injection und grosser Dosis so, dass eine schnellere Rückbildung eintritt.

Die retardirende Wirkung war vorwiegend bei den dünnen Lösungen und bei den starken, falls einige Zeit vergangen war. Sie zeigte sich bei den verdünnten Lösungen sowohl bei vorheriger wie gleichzeitiger wie späterer Einspritzung des Antitoxins. Dass hier keine beschleunigende Wirkung auftrat, muss auf die zu grossen Zwischenzeiten und die geringen Dosen zurückgeführt werden.

12. Diese Beziehungen sprechen dafür, dass das Antitoxin nur indirect auf die Nervenzelle einwirkt, indem es das Toxin neutralisirt, bezw. einen Theil des an die Nervenzellen gebundenen Toxins aus denselben herauslöst. Denn die Erscheinungen verlaufen so, wie sie verlaufen müssen, wenn das eingeführte Toxin plötzlich um ein gewisses Quantum vermindert bezw. vollkommen aufgehoben wird.

13) Was die Frage nach dem Wesen der morphologischen Veränderung betrifft, so lässt sich dieselbe zur Zeit noch nicht bestimmt beantworten. Da die beschriebenen Structur-Veränderungen der Nervenzellen keine Congruenz zu den Vergiftungssymptomen zeigen, so kann man nicht annehmen, dass jene von der im Körper vor sich gehenden Antitoxinbildung abhängig sind. Hierfür spricht auch, dass wir bei Strychnin die gleichen Alterationen vorfinden, obwohl der Organismus zu Strychnin keine Antikörper bildet. Wenn trotzdem die künstliche Einführung von Antitoxin auf die morphologischen Alterationen der Zellen einwirkt, so kann dies eben, wie auch aus dieser Betrachtung wiederum folgt, keine directe, sondern nur eine indirecte Wirkung sein, d. h. eine Wirkung durch Verminderung der Toxine.

Die morphologische Alteration der Nervenzellen, wie sie sich in der Schwellung der Kernkörperchen und der Nissl'schen Zellkörperchen zeigt, ist sicherlich der Ausdruck eines chemischen Processes, und dieser kann nicht wohl etwas anderes sein, als die chemische Bindung des Toxins an die Nervenzellen. Die Ursache dieser Bindung ist offenbar darin gelegen, dass in der Substanz der Nervenzellen Atomgruppen vorhanden sind, welche eine Affinität zu gewissen Atomgruppen des Tetanusgiftes haben. Für Strychnin müssen wir dasselbe annehmen, und da bei beiden Giften die gleiche morphologische Veränderung eintritt, so müssen wir annehmen, dass diese Alteration mit einer chemischen Action bestimmter Atomgruppen zusammenhängt. Ob es rein zufällig oder von wesentlicher Bedeutung ist, dass bei eben diesen Veränderungen chemischer und morphologischer Art nun auch eine Hyperexcitabilität der Zellen eintritt, steht dahin.

Eine weitere Folgerung unserer Anschauung ist, dass der

chemische Process der Toxinbindung so lange fortdauert, bis der in den Zellen vorhandene Vorrath an Affinitäten gesättigt ist. Sobald dies der Fall ist, kommt das Restitutionsbestreben der Zelle zum Durchbruch. Die vollständige Rückbildung bedarf dann noch einiger Zeit, besonders diejenige der Kernkörperchen-Schwellung. Wird viel Toxin acut einverleibt, so werden die Affinitäten schnell gesättigt, und es kommt demgemäss zeitig zur Restitution. Kommt dagegen wenig Toxin in den Organismus, so erfolgt die Sättigung der Affinitäten langsam, der chemische Process der Toxinbildung dauert lange fort, und so wird das Restitutionsbestreben der Nervenzellen lange Zeit gehemmt; wahrscheinlich kann es schliesslich, bei sehr allmählicher Einwirkung, auch ehe alle Affinitäten gesättigt sind, die Oberhand gewinnen.

Vernichtet das künstlich eingeführte Antitoxin den gesammten noch bindungsfähigen Toxin-Vorrath im Körper, so wird sich die Nervenzelle alsbald restituiren, in diesem Falle tritt also eine Beschleunigung der Rückbildung ein. Neutralisirt das Antitoxin aber nur einen Theil des Toxins, so geht der Process der chemischen Toxinbindung in den Zellen nur mit verminderter Kraft weiter; es tritt Retardirung der morphologischen Alteration ein.

Wir verkennen nicht, dass auch dieser Erklärungsversuch noch Manches dunkel lässt; wir werden eben immer wieder zu der Vorstellung gedrängt, dass sich noch anderweitige wichtige Vorgänge in der Zelle abspielen, welche unserer Erkenntniss noch nicht zugänglich sind."

Ich bin mit G. und F. der Meinung, dass im experimentellen Theil ihrer Arbeit ein causaler Zusammenhang zwischen Tetanusgiftwirkung und den beobachteten Alterationen morphologischer Art innerhalb von motorischen Ganglienzellen bewiesen worden ist; dafür spricht die zeitliche Aufeinanderfolge von Gifteinverleibung und Zellenveränderung, die Abhängigkeit der Zellenveränderung im Einzelnen und ihr zeitlicher Ablauf von der Dosirung, die Regelmäsigkeit der beobachteten Erscheinungen und namentlich ihre willkürliche Beeinflussung durch die Antitoxinbehandlung der vergifteten Thiere. Ein pathognomonischer Werth kommt dagegen den mikroskopisch sichtbar gemachten morphologischen Alterationen innerhalb der motorischen Ganglienzellen nicht zu, wenigstens nicht in dem Sinne, dass ein sachverständiger Beobachter auf Grund der Ganglienzellenuntersuchung eine voraufgegangene Tetanusvergiftung diagnosticiren oder ausschliessen könnte.

Von Einzelheiten möchte ich Folgendes beanstanden:

Sub 6 wird auf individuelle Unterschiede im Verhalten der Kaninchen hingewiesen. Ich vermuthe, dass nicht individuelle, sondern generelle, d. h. gesetzmässige, Unterschiede sich gefunden hätten, wenn auf das Alter der Kaninchen Rücksicht genommen wäre. Junge Kaninchen findet man bis 4 mal stärker tetanusgiftempfindlich, wie alte Kaninchen, so dass man zur Erreichung des gleichen Vergiftungseffektes alten Thieren pro 1 Grm. Körpergewicht, je nach dem Altersunterschied, 2- bis 4 mal mehr Gift geben muss wie jungen Thieren.

In eigenen Versuchen bin ich ferner noch auf eine andere häufig vorkommende Fehlerquelle aufmerksam geworden.

Bei intravenösen Injectionen, zumal wenn sie durch die Haut hin-

durch in eine Ohrvene vorgenommen werden, gelangt leicht ein Theil des Giftes in das subcutane Gewebe. Nun sind bemerkenswerther Weise Kaninchen gegenüber der gleichen Giftdosis viel weniger empfindlich, wenn diese in das Blut eingespritzt wird, als wenn sie unter die Haut gelangt. Wird dieser Thatsache nicht genügend Rechnung getragen, dann werden die beobachteten Unterschiede in der Giftwirkung einer individuellen Disposition oder einer Idiosynkrasie zur Last gelegt, während in Wirklichkeit zu der Annahme eines individuell verschiedenen Empfindlichkeitsgrades keine Veranlassung vorliegt.

Speciell beim Tetanusgift habe ich mich so sehr daran gewöhnt, den angeborenen Empfindlichkeitsgrad bei Thieren derselben Art vollkommen gleich zu finden, wenn Alter, Gewicht, derzeitiger Ernährungszustand u. A. sorgfältig berücksichtigt werden, dass ich bei dem thatsächlichen Vorkommen einer Abweichung vom generellen Empfindlichkeitsgrade immer nach einem ausreichenden Grunde forsche; und nur selten komme ich in die Lage, auf den Nachweis eines concreten Moments für das vom Arttypus abweichende Verhalten verzichten zu müssen. Eine individuell abweichende celluläre Giftempfindlichkeit habe ich bis jetzt nur bei solchen Thieren einwandsfrei nachweisen können, welche vorher schon unter dem Einfluss des Tetanusinfectionsstoffes oder seines Antikörpers gestanden haben.

Auch den oben erwähnten individuellen Unterschied in der Giftempfindlichkeit junger und alter Kaninchen habe ich auf einen greifbaren Factor zurückgeführt; junge Kaninchen besitzen nämlich nicht bloss absolut, sondern auch relativ weniger Tetanotoxinase, welche letztere das Tetanusgift schon peripherisch angreift, für das Centralnervensystem weniger wirksam macht und damit den Vergiftungseffect abschwächt.

Mit dem Tetanotoxinasegehalt der Gefässwandungen bringe ich auch die sehr auffallende Thatsache in einen Causalnexus, dass insbesondere ältere Kaninchen vom Blute aus viel weniger der mit dem Tode endigenden Tetanusvergiftung ausgesetzt sind, wie vom subcutanen Gewebe aus.

Die sub 8 als „charakteristisch" geschilderten morphologischen Ganglienzellenveränderungen im Gefolge einer Tetanusvergiftung finden sich nach den eigenen Angaben der Verfasser auch bei der Strychninvergiftung, und ich habe experimentelle Anhaltspunkte dafür, dass jene Zellveränderungen auch sonst noch beobachtet werden können, wo weder eine Behandlung mit Tetanusgift noch mit Strychnin voraufgegangen ist.

Wenn sub 11, 12 und 13 die Verfasser aus ihren Versuchen deduciren,

erstens, dass zu der Zeit, wo die ersten morphologischen Veränderungen in den motorischen Ganglienzellen sichtbar werden, schon Tetanusgift in die Zelle eingedrungen ist,

zweitens, dass die Kernkörperchen- und Nissl-Körperchen-Schwellung sicherlich der Ausdruck eines chemischen Processes, und zwar einer chemischen Bindung des Toxins an die Nervenzellen ist,

drittens, dass die Beeinflussung der die Nervenzellenalteration bedingenden Vergiftung durch das hinterher eingespritzte Antitoxin einer

intracellulären antitoxischen Neutralisation des an die Nervenzellen gebundenen Toxins zugeschrieben werden müsse, so sind das Schlussfolgerungen, welche nicht nothwendiger Weise aus den experimentellen Daten abgeleitet werden müssten, und welche mit anderweitig festgestellten Thatsachen nicht in Einklang zu bringen sind.

Es existiren viele und sehr sorgfältige Untersuchungen über die Schnelligkeit, mit welcher nach intravenöser Einspritzung von Tetanusgift der Gifttransport durch die Axencylindersubstanz bis zu dem Rückenmark vor sich geht, und alle Forscher, welche sich mit dieser Frage experimentell beschäftigt haben — insbesondere H. Meyer und Ransom; Marie und Morax — sind darüber einig, dass 1—2 Stunden nach der intravenösen Giftinjection im Rückenmark noch keine Gifttheile nachweisbar sind. In dem experimentellen Theil der Arbeit von G. und F. findet sich eben so wenig ein experimenteller Beweis für eine so schnelle Giftstoffwanderung in intraneuralen Bahnen.

Rein speculativ ist auch die sub 13 angegebene Deduction betreffend die Zurückführung der morphologischen Veränderungen am Kern und an den Nissl-Körperchen auf eine chemische Bindung des Tetanusgiftes.

Die Annahme einer intracellulären Neutralisirung des Toxins durch Antitoxin würde selbst dann unmöglich zutreffen können, wenn wider Erwarten durch erneuerte und veränderte Untersuchungen bewiesen werden könnte, dass die von G. und F. beschriebenen Nervenzellen-Alterationen von einer vorherigen Giftstoffeinwanderung abhängig und durch Toxinbindung bedingt sind. Ist doch durch die fundamentellen Feststellungen H. Meyer's, die ich experimentell bestätigen konnte, gezeigt worden, dass Tetanusantitoxin überhaupt nicht in die Ganglienzellen des Rückenmarks vom Blutwege aus befördert werden kann.

Wenn G. und F. sub 12 die Schlussfolgerung machen, dass „das Antitoxin nur indirect auf die Nervenzelle einwirkt“, direct dagegen nur auf das Toxin, so entspricht das durchaus meiner von jeher kundgegebenen Auffassung der Sachlage. Auch den Satz: „Denn die Erscheinungen verlaufen so, wie sie verlaufen müssen, wenn das eingeführte Toxin plötzlich um ein gewisses Quantum vermindert wird“, kann ich verbotenus unterschreiben. Die Verminderung des Toxins durch nachfolgende Antitoxinbehandlung erfolgt aber nicht intracellulär, sondern extracellulär, also humoral, in der intravasculär kreisenden Flüssigkeit und allenfalls noch in den extracellulären Gewebsflüssigkeiten.

Sub 13 sprechen die Verfasser von dem Eintritt einer „Hyperexcitabilität“ der Zellen, als Folge der tetanischen Vergiftung. Mit der Frage der cellulären Ueberempfindlichkeit habe ich mich sehr viel beschäftigt; danach scheint es mir ausgeschlossen zu sein, dass eine solche schon so kurze Zeit nach einer Tetanusgiftzufuhr eintreten kann, wie das in den Versuchen von G. und F. der Fall sein soll. Thatsächlich kann aus den mitgetheilten Befunden wohl auch bloss auf eine Hyperexcitation, auf eine gesteigerte Erregung, der biologischen Functionen in den motorischen Ganglienzellen, geschlossen werden. Eine gesteigerte celluläre Erregbarkeit dürfte auf mikroskopischem Wege schwer festzustellen sein.

Da ich eine intracelluläre antitoxische Entgiftung solcher Zellen, in welche Tetanusgift eingedrungen ist, in den Versuchen von G. und F. ausschliessen muss, so kommen für mich auch die Erklärungsversuche für eine beschleunigte Rückbildung (in den Schlusssätzen sub 13) in Wegfall. Ferner ist nach meinen Kenntnissen von dem Ablauf tetanischer Vergiftungsprocesse die Vorstellung a priori nicht annehmbar, dass eine Ganglienzelle, die in ihrem Innern Tetanusgift enthält, innerhalb der von G. und F. angegebenen kurzen Zeiträume eine restitutio ad integrum erfahren könnte.

So möchte ich denn hier meine Vermuthung zur Discussion stellen, dass die Befunde, welche G. und F. als Ausdruck für eine Rückbildung im Sinne einer restitutio ad integrum interpretiren, vielmehr der Ausdruck für eine Nekrobiose sein könnten.

Unter der Voraussetzung der Richtigkeit dieser Vermuthung mache ich mir nun folgende Vorstellung von der im Gefolge einer Tetanusvergiftung der Kaninchen durch G. und F. beobachteten intracellulären Veränderungen.

Ich fasse die Kern- und Nissl-Körperchen-Schwellung als vitale Functionen auf, die sich womöglich noch innerhalb der normal-physiologischen Grenzen bewegen, und die in der That auf eine Reizwirkung des Tetanusgiftes zurückzuführen sind; aber nicht auf eine Reizwirkung durch die chemische Einwirkung des mit cellulären Bestandtheilen in Contact gerathenen Giftstoffes (als des materiellen Trägers der Giftwirkung), sondern als eine Reizwirkung, bedingt durch die physikalische Affinität zwischen den intracellulären Angriffspunkten für das Tetanusgift einerseits und dem in die Axencylindersubstanz gerathenen activen Giftstoff andererseits (vgl. 1. Capitel, S. 26).

Unserem heutigen medicinischen Denken ist ja die Nebeneinanderstellung der Vorgänge in der lebenden Nervensubstanz und der Energieausgleichungen in einem electrischen Stromkreise, mit Zwischenstationen in Gestalt von Ganglienzellen, ziemlich geläufig geworden. Helmholtz hat auf Grund seiner Entdeckung betreffend den ungeahnt niedrigen Werth für die Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Nervenreizung die Hypothese aufgestellt, dass Nervenreize auf kleinste materielle Theilchen des Nerveninhalts übertragen werden, dass diesen Theilchen electromotorische Kräfte zukommen, und dass die Fortleitung der Nervenreizung „durch eine veränderte Anordnung der Molecüle wesentlich bedingt ist." Wenn diese Hypothese richtig ist, dann werden wir uns wohl von der Wahrheit nicht zu weit entfernen mit der Annahme, dass im Nerveninhalt ein Vorgang ähnlich der Ionenwanderung stattfindet. In diesem Falle aber werden wir uns eines anderen Satzes von Helmholtz zu erinnern haben, welcher besagt: „Es ist nicht der wägbare Theil, welcher von der Electrode angezogen wird. Wir müssen vielmehr schliessen, dass die Ionen, nur weil und solange sie electrisch geladen sind, zur entgegengesetzt geladenen Electrode angezogen werden."

Ich will mit diesem Citat nichts weiter erreichen, als dass eine Wirkung in distans, derart, dass von dem Ganglienzelleninhalt, auf dem

Wege der Axencylindersubstanz, auf das in ihrem Wirkungsbereich gelegene Tetanusgift eine Attraction ausgeübt wird, nicht ausserhalb einer naturwissenschaftlich berechtigten Denkmöglichkeit liegt (vgl. Anm. S. 26).

Nunmehr kann ich es versuchen, die Goldscheider-Flatau'schen Experimente, welchen ich eine fundamentale Bedeutung für die Theorie des Zustandekommens der Tetanusvergiftung zuschreibe, im Zusammenhang von meinem wissenschaftlichen Standpunkt aus zu interpretiren.

Danach enthält das Tetanusgift, als ein noch mit einem Rest von Vitalität versehener Körper, freie Energie von entgegengesetzter Natur wie die, welche corpuscularen Elementen innerhalb der Ganglienzellen anhaftet, und zwar solche freie Energie, die Helmholtz (Biographie von Leo Königsberger, Bd. II, S. 376) für chemische Verbindungen definirt als „die Kraft zur Verbindung äquivalenter Mengen.“

Geräth das active Tetanusgift $\left(\overset{t}{+}\right)$ in die Wirkungssphäre einer Ganglienzelle durch Vermittelung der zugehörigen Axencylindersubstanz, dann überträgt es seine freie Energie auf die giftempfindlichen Theile der Ganglienzellen $\left(\overset{A}{-}\right)$, neutralisirt dieselben (zu At), schafft dadurch ein Vacuum innerhalb der Axencylindersubstanz für $\overline{A}$, wonach dann alle diejenigen Folgeerscheinungen eintreten, welche ich auf S. 25 u. 26 eingehend geschildert habe.

In den Versuchen von G. und F. handelte es sich zum grossen Theil um solche Giftzufuhr, die an sich zum Tode der Versuchsthiere geführt hätte, wenn man sie nicht vorzeitig für die Untersuchungszwecke getödtet hätte. Ich halte es deswegen für im hohen Grade wahrscheinlich, dass die Reizwirkung intensiv genug war, um nach einem vorübergehendem Stadium lebhafterer biologischer Thätigkeit intracelluläre Degenerationen und eine Nekrobiose einzelner Zellentheile noch vor dem Tode des Gesammtindividuums herbeizuführen. Man kann vielleicht die im Anfangsstadium der Giftwirkung beobachteten Bewegungserscheinungen am Kern und an den Nissl-Körperchen den bekannten amöboiden Locomotionen und Protoplasmaausstülpungen freibeweglicher Zellen an die Seite stellen. Solche Bewegungserscheinungen autonom-vitaler Theile in der Zelle werden bekanntlich durch acut wirkende Vergiftung rückgängig, was aber nicht als restitutio ad integrum, sondern als Nekrobiose zu deuten ist. Am gefärbten Präparat können wir hinterher nicht immer feststellen, ob die Nekrobiose intracellulär gelegener biologischer Einheiten dem Tode der ganzen Zelle voraufgegangen oder nachgefolgt ist, und ob andererseits der Zellentod früher oder später eingetreten ist wie der Tod des Gesammtindividuums. In der oben citirten Milzbrandarbeit habe ich mit Much es wahrscheinlich gemacht, dass ein so scharfes Abgesetztsein des Kerns vom Cytoplasma, wie G. und F. es für diejenigen Zellen beschreiben, welche sie als zur Norm zurückgekehrt beschreiben, an vorzeitig abgestorbenen Zellen zu beobachten ist, wenn man die Untersuchung unmittelbar hinterher, nachdem die Thiere getödtet sind, vornimmt.

Was ich vorher als Giftwirkung per distans geschildert habe, entspricht der Umwandlung meiner Formel:

$$\underset{-}{>A} \; . \; . \; . \; . \; \underset{+}{t<} \quad \text{in} \quad \Big(\underbrace{\underset{-}{>A} - \underset{+}{t<}}_{C}\Big);$$

die weitere Umwandlung in

$$A<\;>t \quad \text{und} \quad (At)$$

kann intracellulär erst erfolgen, wenn das materielle Giftmolecül durch die Axencylindersubstanz hindurch in das Innere der Ganglienzelle transportirt und dort mit dem corpusculären Antikörper direct in Contact gerathen ist.

Drittes Kapitel.

Zur Theorie der antitoxischen Tetanusgift-neutralisirung.

Gleich dem Tet. G. IIa erfährt auch Tet. G. XIa bei der Aufbewahrung unter Toluol eine stetig fortschreitende, aber allmählich in immer langsamerem Tempo erfolgende Abschwächung. Am $^{2}/_{\text{VI}}\,^{03}$, nach 9tägigem Stehen bei Zimmertemperatur im verschlossenen Holzschrank war bei constant gebliebenem indirectem Giftwerth der directe Giftwerth auf 50.000 + Ms, 250.000 + M und 100.000 + K pro 1 Ccm. zurückgegangen, während 8 Tage später diese 3 Zahlen nur noch eine geringe Reduction erfahren hatten.

In diesem Stadium der retardirten Abschwächung, am $^{11}/_{\text{VI}}\,^{03}$, wurde der nachfolgende Versuch angestellt.

5.

$Ms^{9\cdot0}$	$^{11}/_{\text{VI}}\,^{03}$	$^{12}/_{\text{VI}}\,^{03}$ —
Nr. 3444	In 5 Ccm. { 4 Ccm. Tet. G. XIa, 0·2143 A. E.	$^{13}/_{\text{VI}}\,^{03}$ - - -
		$^{14}/_{\text{VI}}\,^{03}$ ═══
	Davon 0·4 Ccm. sk	$^{15}/_{\text{VI}}\,^{03}$ †
		(nach 88 Stunden)

6.

$Ms^{10\cdot0}$	$^{11}/_{\text{VI}}\,^{03}$	$^{12}/_{\text{VI}}\,^{03}$ —
Nr. 3443	In 5 Ccm. { 4 Ccm. Tet. G. XIa, 0·2143 A. E.	$^{13}/_{\text{VI}}\,^{03}$ ≟≟
		$^{14}/_{\text{VI}}\,^{03}$ †
	Davon $\frac{0\cdot4\ \text{Ccm.}}{25}$ sk	(nach 60 Stunden)

7.

$Ms^{9\cdot5}$	$^{11}/_{\text{VI}}\,^{03}$	$^{12}/_{\text{VI}}\,^{03}$ —
Nr. 3442	In 5 Ccm. { 4 Ccm. Tet. G. XIa, 0·2143 A. E.	$^{13}/_{\text{VI}}\,^{03}$ †
		(nach 48 Stunden)
	Davon $\frac{0\cdot4\ \text{Ccm.}}{250}$ sk	

8.

𝔐𝔰 10·0 Nr. 3441	$^{11}/_{\text{VI}}$ 03 In 5 Ccm. { 4 Ccm. Tet. G. XIa 0·2143 A. E. Davon $\frac{0{\cdot}4 \text{ Ccm.}}{2500}$ sk	$^{12}/_{\text{VI}}$ 03 0 $^{13}/_{\text{VI}}$ 03 0 $^{14}/_{\text{VI}}$ 03 0 $^{15}/_{\text{VI}}$ 03 — $^{16}/_{\text{VI}}$ 03 —

In der vorstehenden Versuchsreihe hatten 4 Mäuse subcutan die gleiche Mischlösung von Antitoxin und Gift bekommen, jedoch so, dass davon 𝔐𝔰 Nr. 3443 25 mal, 𝔐𝔰 Nr. 3442 250 mal und 𝔐𝔰 Nr. 3441 2500 mal weniger in der gleichen Flüssigkeitsmenge erhielt als 𝔐𝔰 Nr. 3444. Da finden wir nun das auf den ersten Blick paradoxe Ergebniss, dass bei der Maus Nr. 3442 die Dosis $\frac{0{\cdot}4}{250}$ Ccm. stärker giftig gewirkt hat, als die 250 mal grössere Dosis bei der Maus Nr. 3444!

Es handelt sich hier nicht etwa um eine vereinzelte, ein derartiges Ergebniss zu Tage fördernde Versuchsreihe, in der vielleicht irgend wo und irgendwie ein Versuchsfehler mit untergelaufen sein könnte. Wenn man allenfalls den schnelleren Todeseintritt bei den mit starken Verdünnungen des antitoxinhaltigen Giftes behandelten Mäusen in den Protokollen No. 6 und 7 davon abhängig erklären wollte, dass diese Mäuse zufällig eine erhöhte Giftempfindlichkeit besessen hätten, so bliebe immer noch die scheinbar aller Erfahrung widersprechende Thatsache übrig, dass ein Stoff bei weitgehender Verdünnung gar keine Abnahme seiner krankmachenden Energie erfährt. Aber ich kann nicht einmal diesen Einwand, dass es sich bei der thatsächlich constatirten Vermehrung der Giftwirkung im Gefolge der 250 fachen Giftverdünnung um einen durch die Individualität der Versuchsmäuse bedingten Zufall handeln könne, zu Recht bestehen lassen; vielmehr habe ich schon in früheren Jahren derartig paradoxe Ergebnisse nicht bloss im Mäuseversuch, sondern auch im Meerschweinchenversuch beobachtet und u. A. im 2. Heft meiner „Beiträge“ S. 1092 darauf expressis verbis aufmerksam gemacht.

Dass bei der Maus No. 3441 mit 0·4 Ccm. von einer 2500 fachen Verdünnung des antitoxinhaltigen Giftes noch der L—Werth erreicht wurde, ist gleichfalls in hohem Grade überraschend, wenn man berücksichtigt, dass in der Dosis $\frac{0{\cdot}4}{2500}$ Ccm. kaum mehr als 5 + Ms enthalten sind, also eine Giftdosis, die für eine Maus von 10 Grm. Gewicht auch ohne das mit eingespritzte Antitoxin wohl krankmachende, aber nicht tödtliche Wirkung entfalten könnte. Der d Werth berechnet sich im vorliegenden Fall auf die enorme Zahl von $\frac{+ \text{Ms}}{\frac{+}{} \text{Ms}} = 2500$. Ein ebenso grosser d Werth ist herauszurechnen für die im 2. Heft meiner „Beiträge“ S. 1092 von mir mitgetheilte Versuchsreihe an Meerschweinchen mit einer von Tetb. 1 abstammenden Giftlösung, und man wird den d Werth in anderen Versuchsreihen noch höher finden, wenn zur Herstellung der antitoxinhaltigen Mischung mit einem L † Werth Tetanusgifte mit noch grösserem Giftwerth gewählt werden.

Selbstverständlich fordert die in den bisherigen Giftstudien kaum ein Analogon findende Thatsache, dass ein und derselbe giftige Stoff in

kleinerer Dosis stärkere Giftwirkung ausüben kann als in grösserer Dosis, unwiderstehlich zu Erklärungsversuchen auf. Trotzdem ich aber jahrelang immer wieder mit dem hier vorliegenden Problem mich beschäftigt und es von den verschiedensten Gesichtspunkten aus experimentell weiter verfolgt habe, wollte es mir bis zum Jahre 1903 nicht gelingen, in ganz befriedigender Art den Thatbestand aufzuklären. Bisweilen bekam ich auch Versuchsergebnisse, welche die Möglichkeit einer Giftigkeitsvermehrung durch Verdünnung einer antitoxinhaltigen Tetanusgiftlösung auszuschliessen schienen. So habe ich in den Jahren 1898 und 1899 über Versuche berichtet, denen zufolge die Annahme berechtigt erschien, dass mit der Verdünnung concentrirter Mischungen ihr Giftwerth im Princip ebenso abnehmen muss, wie bei der Verdünnung antitoxinfreier Giftlösungen, mit dem Unterschiede freilich, dass für die ersteren der dWerth grösser ist als für die letzteren (Deutsche med. Wochenschrift. 1898. No. 12 und 1. Heft meiner „Beiträge" S. 1029).

Wegen der fundamentalen Bedeutung, welche die Analyse des d Werthes schliesslich für meine Theorie der antitoxischen Tetanusgiftneutralisirung gewonnen hat, sollen die früher von mir publicirten, hierhergehörigen Protokolle an dieser Stelle verbotenus reproducirt werden.

Die im Jahre 1898 in der Deutschen med. Wochenschrift mitgetheilten Versuche 9 bis 25 haben folgenden Wortlaut:

„Für unser Testgift No. 2 fanden wir folgende Zahlenverhältnisse:

9)	Ms Nr. 1124.	6. December 1897	250.000 + Ms 240.000 — Ms	L —
10)	Ms Nr. 1113.	6. December 1897	25.000 + Ms 24.000 — Ms	L —
11)	Ms Nr. 1112.	6. December 1897	2.500 + Ms 2.400 — Ms	L ==
12)	Ms Nr. 1105.	6. December 1897	250 + Ms 240 — Ms	L† n. 3 Tagen
13)	Ms Nr. 1104.	6. December 1897	25 + Ms 24 — Ms	L ==

Diese sehr auffallende Thatsache (betreffend den abnehmenden giftneutralisirenden Werth des Tetanusantitoxins mit steigender Verdünnung seiner Lösung) findet wahrscheinlich darin ihre Erklärung, dass die Neutralisirung in stärker concentrirter Lösung von Gift und Antitoxin schneller vor sich geht, als in verdünnter Lösung. Lässt man nämlich die Lösungen längere Zeit, bis zu acht Tagen stehen, dann gleichen sich die Differenzen in dem Neutralisirungswerth fast vollständig aus. Wir haben die vorstehend bezeichneten Mischungen 48 Stunden lang auf Eis stehen lassen und fanden dann bei der erneuten Prüfung die Differenz schon sehr vermindert.

14)	Ms Nr. 1130.	8. December 1897	250.000 + Ms 240.000 — Ms	L0
15)	Ms Nr. 1129.	8. December 1897	25.000 + Ms 24.000 — Ms	L0 (?)
16)	Ms Nr. 1128.	8. December 1897	2.500 + Ms 2.400 — Ms	L - -

17) 𝔐𝔰 Nr. 1126. 8. December 1897 $\left.\begin{matrix}250 + \text{Ms} \\ 240 - \text{Ms}\end{matrix}\right\}$ L ==

18) 𝔐𝔰 Nr. 1104. 8. December 1897 $\left.\begin{matrix}25 + \text{Ms} \\ 24 - \text{Ms}\end{matrix}\right\}$ L0

Um die relative Abnahme des giftneutralisirenden Antitoxinwerthes bei verringerter Prüfungsdosis festzustellen, ist es nicht angängig, dass man eine concentrirtere Mischung verdünnt; man darf beispielsweise nicht, um zu der Mischung $\left.\begin{matrix}250 + \text{Ms} \\ 240 - \text{Ms}\end{matrix}\right\}$ in 0·5 Ccm. zu gelangen, die Mischung $\left.\begin{matrix}250.000 + \text{Ms} \\ 240.000 - \text{Ms}\end{matrix}\right\}$ in 0·5 Ccm. 1000mal verdünnen. Wer das thun wollte, der würde gerade die umgekehrte Erfahrung machen, wie folgende Versuchsreihe zeigt:

Am 27. November 1897 mischten wir 10 Ccm. $\frac{\text{Tet. Gift Nr. 2}}{10}$ mit 10 Ccm. einer Antitoxinlösung, die in 1 Ccm. 3,200.000 — Ms enthielt; 1 Ccm der Mischung (M) bestand danach aus $\left.\begin{matrix}2,000.000 + \text{Ms} \\ 1,600.000 - \text{Ms}\end{matrix}\right\}$.

19) 𝔐𝔰 Nr. 1005 27. Nov. 1897: 0·5 Ccm. M unverdünnt = $\begin{matrix}1,000.000 + \text{Ms} \\ 800.000 - \text{Ms}\end{matrix}$
28. Nov. 1897: ==
29. Nov. 1897: ≡
30. Nov. 1897: † (nach $2^1/_2$ Tagen)

20) 𝔐𝔰 Nr. 983 27. Nov. 1897: 0·2 Ccm. M unverdünnt = $\begin{matrix}400.000 + \text{Ms} \\ 320.000 - \text{Ms}\end{matrix}$
28. Nov. 1897: –
29. Nov. 1897: ≡
30. Nov. 1897: † (nach $2^1/_2$ Tagen)

21) 𝔐𝔰 Nr. 998 27. Nov. 1897: 0·5 Ccm. $\frac{M}{5} = \begin{matrix}200.000 + \text{Ms} \\ 160.000 - \text{Ms}\end{matrix}$
28. Nov. 1897: –
29. Nov. 1897: ==
30. Nov. 1897: † (nach $2^1/_2$ Tagen)

22) 𝔐𝔰 Nr. 999 27. Nov. 1897: 0·5 Ccm. $\frac{M}{50} = \begin{matrix}20.000 + \text{Ms} \\ 16.000 - \text{Ms}\end{matrix}$
28. Nov. 1897: –
29. Nov. 1897: =
30. Nov. 1897: † (nach 3 Tagen)

23) 𝔐𝔰 Nr. 997 27. Nov. 1897: 0·5 Ccm. $\frac{M}{500} = \begin{matrix}2000 + \text{Ms} \\ 1600 - \text{Ms}\end{matrix}$
28. Nov. 1897: –
29. Nov. 1897: =
30. Nov. 1897: ==
1. Dec. 1897: † (nach 4 Tagen)

24) 𝔐𝔰 Nr. 973 27. Nov. 1897: 0·5 Ccm. $\frac{M}{5000} = \begin{matrix}200 + \text{Ms} \\ 160 - \text{Ms}\end{matrix}$
28. Nov. 1897: 0
29. Nov. 1897: –
30. Nov. 1897: =
1. Dec. 1897: ==
2. Dec. 1897: † (nach 5 Tagen)

25) Ms Nr. 972 27. Nov. 1897: 0·5 Ccm. $\frac{M}{50.000} = \frac{20 + Ms}{16 - Ms}$
28. Nov. 1897: 0
29. Nov. 1897: –
30. Nov. 1897: —
1. Dec. 1897: ––
2. Dec. 1897: —
3. Dec. 1897: – ––
4. Dec. 1897: ––
5. Dec. 1897: – .“

Bevor ich darauf eingehe, nach welcher Richtung die im Jahre 1898 diesen Versuchen hinzugefügte Interpretation mir gegenwärtig correcturbedürftig erscheint, bringe ich noch vorerst zwei Citate aus dem ersten Heft meiner „Beiträge“.

Im ersten Heft (S. 1028) sage ich:

„Lässt man 24—28 Stunden vergehen, ehe die fertig gestellte Mischung subcutan injicirt wird, dann ist der antitoxische Effect nicht unwesentlich grösser als nach dem Stehenlassen der Mischung bis zu höchstens 25 Minuten. Der Einfluss des 48 Stunden langen Stehens der Mischung wurde von mir in Gemeinschaft mit Ransom geprüft. Es zeigte sich dabei, dass bei kleinen Prüfungsdosen dieser Einfluss viel grösser ist als bei grossen Prüfungsdosen, mit anderen Worten: Beim Zusammenbringen concentrirter Lösungen von Tetanusantitoxin und Tetanusgift erfolgt die chemische Bindung in vitro innerhalb desselben Zeitraumes viel energischer und schneller als beim Zusammenbringen stark verdünnter Lösungen beider Körper. Für verschieden concentrirte Mischungen mit solchem Giftüberschuss, dass jede frisch hergestellte Mischung in 0·4 Ccm. die für Mäuse einfach tödtliche Minimaldosis enthielt, also den L†Werth erreichte, fanden wir, dass L† nach zweitägigem Stehen

a) einer Mischung mit $^1/_{40000}$ A. E. in 0·4 Ccm. verwandelt wurde in L 0
b) „ „ „ $^1/_{4000}$ A. E. „ 0·4 „ „ „ „ L—
c) „ „ „ $^1/_{1000}$ A. E. „ 0·4 „ „ „ „ L=
d) „ „ „ $^1/_{100}$ A. E. „ 0·4 „ „ „ „ L≡

Ich schliesse daraus, dass in allen diesen Mischungen noch ungebundene Giftmolecüle nach dem Stehen bis zu 25 Minuten vorhanden waren, die erst später vom Antitoxin gebunden und damit entgiftet wurden, dass jedoch beim Zusammenbringen stark verdünnter Lösungen des Antitoxins und des Giftes ein grösserer Procentsatz der Giftmolecüle ungebunden neben den Antitoxinmolecülen fortexistirte.“

Das zweite Citat (S. 1091 u. 1092) vom Jahre 1900 lautet folgendermassen:

„Bei der Feststellung des L0Werthes und des L—Werthes von Antitoxin und Gift mit einem Giftüberschuss (unausgeglichener Giftrest Knorr's) darf man in den Kaninchenversuchen die Thiere nicht zu schnell ausser Beobachtung lassen, da das Incubationsstadium

bis zum Eintritt deutlich wahrnehmbarer tetanischer Symptome 4 Tage und noch länger dauern kann.

Nach Injection von 0·4 Ccm. der Mischung: $\left.\frac{1/2 \text{ A. E.}}{7\cdot0 \text{ Ccm. G. L.}}\right\}$ in 8 Ccm. Flüssigkeit starb ein Kaninchen von 1240 Grm. 4 Tage später; die ersten tetanischen Symptome traten 40 Stunden nach der Injection ein. Dagegen dauerte das tetanusfreie Incubationsstadium nach Injection von 0·4 Ccm. der Mischung: $\left.\frac{1/2 \text{ A. E.}}{6 \text{ Ccm. G. L.}}\right\}$ in 8 Ccm. Flüssigkeit $3^1/_2$ Tage, und nach Injection von 0·4 Ccm. der Mischung: $\left.\frac{1/2 \text{ A. E.}}{4 \text{ Ccm. G. L.}}\right\}$ in 8 Ccm. Flüssigkeit 5 Tage, wie die beiden folgenden Protokolle zeigen:

26.

Nr. 93 K 1670	3/XI 99 $\left.\frac{1/2 \text{ A. E.}}{6 \text{ Ccm. G. L.}}\right\}$ in 8 Ccm. davon: 0·4 Ccm. subcutan.	4/XI 0
		5/XI 0
		6/XI 0
		7/XI – –
		8/XI – – –
		9/XI – – –
		10/XI – – –
		11/XI – – –
		12/XI – – –
		u. s. w.

27.

Nr. 101 K 1520	3/XI 99 $\left.\frac{1/2 \text{ A. E.}}{4 \text{ Ccm. G. L.}}\right\}$ in 8 Ccm. davon: 0·4 Ccm. subcutan.	4/XI 0
		5/XI 0
		6/XI 0
		7/XI 0
		8/XI – ?
		9/XI –
		10/XI – – –
		11/XI – – –
		12/XI – –
		13/XI – †
		u. s. w.

Was das Ansteigen von L0 zu L† bei Mäusen betrifft, wenn man in 8 Ccm. Flüssigkeit mit $^1/_2$ A. E. verschiedene Giftmengen untersucht, so verdient die schon von Knorr (1897) hervorgehobene Thatsache Erwähnung, dass man eine sehr grosse Zahl von + Ms zu der toxisch neutralen Mischung hinzufügen muss, um die tödtliche Minimaldosis zu erreichen. In meinen Versuchen mussten zu der Mischung: $\left.\frac{1/2 \text{ A. E.}}{3\cdot4 \text{ Ccm. G. L.}}\right\}$ mit dem L0 Werth soviel + Ms hinzugefügt werden, dass in 0·4 Ccm. der neu entstandenen Mischung der Giftüberschuss circa 200.000 + Ms betrug; das macht für eine Maus von 20 Grm. 10.000 mal mehr + Ms aus, als von demselben Stoff in antitoxinfreier wässeriger Lösung zur Tödtung genügt.

Haben wir es mit solchen Mischungen zu thun, die Antitoxin und Gift in geringerer Concentration enthalten, so bleibt der Procentgehalt

des Giftbedarfs zum Ansteigen von L0 zu L† fast genau derselbe; die absolute Zahl der tödtlichen Minimaldosen, welche zur Erreichung von L† erforderlich sind, fällt somit im arithmetischen Verhältniss mit der Verringerung des Gehaltes von neutralisirtem + Ms in der Mischung.

In höchstem Grade bemerkenswerth ist das Verhalten von solchen Tetanusgiftlösungen mit Antitoxinzusatz, welche einen Giftüberschuss enthalten, wenn man sie daraufhin prüft, welcher Bruchtheil der tödtlichen Minimaldosis eben noch krankmachend wirkt.

Von der Mischung $\left.\begin{matrix}1/2 \text{ A. E.} \\ 4 \text{ Ccm. G. L.}\end{matrix}\right\}$ in 8 Ccm. Flüssigkeit gab Ransom einer Serie von Meerschweinen je 0·4 Ccm. von einer 10fachen, 100fachen, 1000fachen, 10.000fachen Verdünnung. Die folgenden Protokolle geben Auskunft über das Resultat:

28.

Nr. 358 M⁴⁰⁰	5/XI 99 0·4 Ccm. Mischung/10	7/XI 0 8/XI = 9/XI ≡ 10/XI †

29.

Nr. 357 M³⁹⁵	6/XI 99 0·4 Ccm. Mischung/100	7/XI 0 8/XI — 9/XI = 10/XI = 11/XI = 12/XI ≡ u. s. w.

30.

Nr. 356 M⁴⁰⁰	6/XI 99 0·4 Ccm. Mischung/1000	7/XI 0 8/XI 0 9/XI 0 10/XI — 11/XI = 12/XI = u. s. w.

31.

Nr. 355 M³⁹⁰	6/XI 99 0·4 Ccm. Mischung/10·000	7/XI 0 8/XI 0 9/XI — 10/XI = 11/XI = 12/XI =

Wir sind also mit einer 10.000fachen Verdünnung noch nicht an die Grenze der krankmachenden Wirkung gekommen, und bei dem Meerschweinchen Nr. 355 schien anfangs sogar die 10.000fache Verdünnung stärker wirksam zu sein wie die 1000fache Verdünnung bei Nr. 356.



Ein Analogon zu dieser merkwürdigen Thatsache, dass ein Stoff in so weitgehender Verdünnung von seiner Wirkung so wenig einbüsst, finden wir bei den Fermenten, aber auch bei diesen kaum in so ausgesprochenem Grade wie im vorliegenden Fall."

Bei der bisherigen Besprechung der Prüfungsergebnisse von Versuchen, betreffend den entgiftenden Antitoxinwerth in Mischlösungen von Antitoxin und Gift, wurde immer die Voraussetzung gemacht, dass die Antitoxinlösungen genügend charakterisirt werden durch ihren — MsWerth, derart dass zwei Antitoxinlösungen von verschiedener Herkunft, von verschiedenem Alter, nach verschiedener Art der Aufbewahrung, bei verschiedenem Gehalt an Protein-, Salz- und anderen Bestandtheilen, wenn sie in 1 Ccm. genau die gleiche Zahl von — Ms bei der oben beschriebenen Versuchsanordnung erkennen lassen, auch in Bezug auf alle anderen antitoxischen Functionen zuverlässig genau die gleiche Bedeutung haben.

Auf die Ueberzeugung von der Richtigkeit dieser Hypothese ist die in Preussen gesetzlich geregelte Art der Werthbestimmung des Tetanusheilserums und Diphtherieheilserums im staatlichen Institut des Geh. Rath Ehrlich in Frankfurt i. M. aufgebaut, und man begreift die praktische Wichtigkeit der Frage, ob denn in der That diese Hypothese allgemeine Giltigkeit hat, oder ob es Fälle giebt, in welchen beispielsweise ein von Frankfurt aus als zehnfach bezeichnetes Tetanusheilserum (Tet. A N^{10}) nicht mehr oder sogar weniger therapeutische Leistungsfähigkeit besitzt, wie ein gleichfalls in Frankfurt als 8fach abgestempeltes Tetanusheilserum (Tet. A N^{8}).

Was wir durch die Werthbestimmung eines Heilserums erfahren wollen, ist ja im letzten Grunde nicht der Mischungswerth in vitro, d. h. das an Mäusen nach subcutaner Injection festzustellende Unschädlichwerden eines gelösten Giftes durch Antitoxinzusatz im Reagensglase, sondern der Heilwerth, welchen man bekommt, wenn zuerst das krankmachende und hinterher das antitoxische Agens einem Individuum einverleibt wird, oder der Schutzwerth, welcher berechnet wird aus dem Prüfungsergebniss an einem Individuum, das zuerst das Antitoxin und hinterher das Gift oder das Virus bekommen hat.

Darüber hege ich auch jetzt noch keinen Zweifel, dass ich aus dem experimentell an Mäusen festgestellten Mischungswerth eines Tetanusheilserums zuverlässige Schlüsse ziehen kann auf den Schutzwerth und Heilwerth nicht blos an Mäusen, sondern auch an Meerschweinchen, Kaninchen, Ziegen, Rindern, Pferden u. s. w. für ebendasselbe Heilserum, falls dieses Serum unter denselben Bedingungen gewonnen und aufbewahrt worden ist, wie mein Testserum, an welchem ich vor mehreren Jahren die quantitativen Beziehungen zwischen Mischungswerth, Schutzwerth und Heilwerth eingehend studirt und in den beiden ersten Heften meiner Beiträge mitgetheilt habe. Anders steht aber die Sache, wenn ich ein Antitoxinpräparat in die Hände bekomme, von dessen Vorgeschichte ich gar nichts weiss, und von dem ich nun auf Grund der Feststellung seines Mischungswerthes genau angeben soll, welchen Schutz- und Heilwerth es im Laboratoriumsversuch haben wird.

Für Diphtherieheilsera hat bekanntlich Roux gelegentlich des

X. Internationalen Congresses für Hygiene und Demographie (1900) in Paris in einem von L. Martin vorgelesenen Vortrage „Mesure de l'activité des sérums" die experimentell begründete Behauptung aufgestellt, dass beispielsweise zwei verschiedene Heilsera, von welchen das eine nach Ehrlich als 700fach, das andere als 200fach zu bezeichnen ist, im therapeutischen Versuch sich ungefähr gleich wirksam verhalten haben; und meinerseits bin ich in der Lage, für Tetanusheilsera von verschiedener Herkunft und Aufbewahrung die Thatsache zu bestätigen, dass die im Mischungsversuch bewiesene Ueberlegenheit eines Tetanusheilserums über ein anderes nicht nothwendigerweise auch die Ueberlegenheit im Schutz- und Heilversuch zur Folge hat.

Es lassen sich ohne Schwierigkeit solche Fälle construiren, wenn man in einem Tetanusheilserum die antitoxische Substanz partiell in einen Zustand überführt, in welchem es für das Lösungsmittel in vitro nicht vollkommen löslich ist, wohl aber für die Lösungsmittel in vivo. So kann man in einem mit destillirtem Wasser verdünnten Heilserum einen Theil der antitoxischen Substanz durch Kohlensäure aus dem gelösten in den suspendirten Zustand überführen, in welchem es seine giftneutralisirende Fähigkeit einbüsst. Der unlöslich gewordene Antitoxinantheil bedingt dann bei der Prüfung in vitro eine Verringerung des Mischungswerthes, wenn man nicht durch besondere Mittel für die Wiederauflösung vor der subcutanen Injection Sorge trägt, sondern in der gewöhnlichen Art Gift und Serum mischt und für die Prüfung mit neutralen Flüssigkeiten verdünnt; in vivo wird dagegen der unlöslich gewordene Giftantheil wieder aufgelöst und dadurch reactivirt.

Es ist durchaus nicht nothwendig, dass die Ueberführung von antitoxischer Substanz in einen vorübergehend unwirksamen Zustand in vitro sich durch Niederschläge am Boden des Gefässes oder auch nur durch deutliche Trübungen im Heilserum dem Auge bemerkbar macht; vielmehr kann lange vor dem Eintritt von makroskopisch sichtbaren Serumveränderungen an der Beeinträchtigung des Mischungswerthes eine Alteration der antitoxischen Substanz physiologisch erkannt werden.

Wir haben es hier also mit einem ähnlichen Problem zu thun, wie bei der Besprechung der Giftabschwächung. Hier wie dort wird die wirksame Substanz in der einen Beziehung geringwerthiger, während sie in anderer Beziehung ihren specifischen Werth behält.

Ich werde dieses bisher nur wenig berücksichtigte Problem der Antitoxinabschwächung in Bezug auf seine praktische Bedeutung an anderer Stelle besprechen; hier soll es mir nur zum Ausgangspunkt dienen für die experimentelle Begründung meiner Theorie vom Zustandekommen der antitoxischen Entgiftung.

Ueberall in den vorstehend mitgetheilten Versuchsreihen aus früheren Jahren tritt in sehr deutlich ausgesprochener Weise die Thatsache zu Tage, dass das Tetanusheilserum einen geringeren Mischungswerth besitzt gegenüber kleineren Prüfungsdosen als gegenüber grösseren Prüfungsdosen, während man in Wirklichkeit doch a priori ein umgekehrtes Verhalten erwarten sollte. Mit abnehmender Prüfungsdosis wird ja — pro-

centisch berechnet — der auch ohne Antitoxinzusatz durch tetanische Symptome nicht mehr erkennbare Giftantheil immer grösser, und es müsste demgemäss der zur Erreichung von L 0 erforderliche Antitoxinzusatz in vitro mit abnehmender Prüfungsdosis immer kleiner werden.

Wenn in der That in vitro von einem Gleichgift, in welchem $1 + Ms = 1 + ms$ ist, durch $1 - Ms$ stets $1 + Ms$ genau neutralisirt wird, und wenn von einer Maus von 15 gr Gewicht $3 + Ms$ auch ohne Antitoxinzusatz vertragen werden, ohne dass danach auch nur eine Spur von Tetanus auftritt, dann sind doch bloss noch $12 + Ms$ antitoxisch zu beseitigen, um zum L0Werth zu gelangen, und wir müssten danach a priori folgende Formel erwarten:

$$\mathfrak{Ms}^{15} \text{ in } 0{,}4 \text{ Ccm. } \begin{cases} 15 + Ms \\ 12 - Ms \end{cases} = L\,0$$

Statt dessen erfahren wir im Experiment, dass die Formel lautet: $\mathfrak{Ms}^{15}$ in 0.4 Ccm. $\begin{cases} 15 + Ms \\ 120 - Ms \end{cases} = L\,0$ (cfr. „Beiträge“, Heft 1, S. 1022ff.).

Wie man aus dem auf S. 36 dieser Arbeit reproducirten Citat erkennen kann, habe ich im Jahre 1900 dieses paradoxe Phänomen folgendermassen zu interpretiren versucht.

Ich nahm an, dass die im Thierversuch festzustellende Unschädlichmachung einer Giftlösung durch Antitoxinzusatz in vitro, sowohl bei der Anwendung grosser wie kleiner Prüfungsdosen, auf eine chemische Bindung zurückzuführen ist, dass aber die chemische Bindung beim Zusammenbringen stark verdünnter Lösungen beider Körper sich langsamer und weniger vollständig vollzieht, wie beim Zusammenbringen concentrirter Lösungen. Für diese Annahme schien die Verwandlung des L† Werthes in L — und L0 Werthe bei solchen Mischungen zu sprechen, die man längere Zeit stehen liess, ehe sie den Versuchsthieren subcutan eingespritzt wurden. Spätere Controlversuche haben mich aber davon überzeugt, dass die Giftwerthverminderung in tagelang stehengelassenen Mischungen von Antitoxin und Gift nicht nothwendig auf eine **antitoxische** Entgiftung bezogen werden muss, sondern dass sie ihre Entstehung auch einer vulgären Giftabschwächung verdanken kann, und in Wirklichkeit wohl fast ausnahmslos einer vulgären Giftabschwächung verdankt.

Schon seit längerer Zeit habe ich dann noch eine andere Interpretation erwogen, wonach bei starker Verdünnung in vitro gemischter Gift- und Antitoxinlösungen eine **Dissociation** des Giftmolecüls vom Antitoxinmolecül eintritt, ähnlich wie man das annimmt von Salzmolecülen, deren Componenten nach starker Verdünnung sich von einander trennen können.

Diese Dissociationshypothese habe ich in Gemeinschaft mit **Römer** 1903 von Neuem einer experimentellen Prüfung unterzogen, und anfänglich schien es uns, als ob wir mit ihrer Hilfe die auf den ersten Blick paradoxen Neutralisirungsverhältnisse in ganz befriedigender Weise aufklären könnten, so dass wir uns über die in der Annahme einer Ionenwanderung zusammengesetzter Proteinmolecüle liegenden Schwierigkeiten ohne grosse Bedenken hinwegsetzten.

Die sorgfältige Analyse der im Nachfolgenden mitgetheilten Ver-

suchsprotokolle liefert aber den Beweis, dass wir auch die Dissociationshypothese als untauglich zum Verständniss der experimentell festzustellenden Thatsachen, betreffend die Entgiftungsverhältnisse von in vitro gemischtem Antitoxin und Gift, verwerfen müssen, und dass wir statt dessen mit einer Hypothese zu rechnen haben, die darauf hinausläuft, dass in vitro eine chemische Bindung zwischen Antitoxin und Gift entweder nur unvollständig oder gar nicht stattfindet, und dass unter gewissen Umständen der antitoxische Entgiftungsprocess sich erst in vivo abspielt. Den hierher gehörigen Versuchsreihen muss ich einige Bemerkungen voraufschicken, die sich auf die Wahl der Tetanusheilsera beziehen, von welchen ich dieses Mal aus besonderen Gründen Gebrauch gemacht habe.

Wir haben in Marburg im Laufe der letzten Jahre, seitdem mit besonderer Sorgfalt die gewissermaassen spontan, d. h. ohne absichtliche Beeinflussung durch chemische oder physikalische Agentien, am Tetanusantitoxin sich vollziehenden Modificationen verfolgt werden, die Erfahrung gemacht, dass die von Pferden gewonnenen Tetanusheilsera während des gleichen Zeitraums im Mischungsversuch mehr abgeschwächt erscheinen, wie die Diphtherieheilsera. Das gilt namentlich für die ersten Tage und Wochen, von dem Zeitpunkt ab gerechnet, wo das Serum sich aus dem Blute abgeschieden hat. Wurde beispielsweise ganz frisches Serum zur Prüfung nach Frankfurt geschickt, so fand man dort ein in Marburg als 20fach designirtes Serum kaum mehr als 10fach, und wenn wir dann von Neuem die zurückbehaltenen Serumproben der Prüfung in Marburg unterwarfen, so konnten wir lediglich die Frankfurter Bewerthung als richtig anerkennen. Aber auch nach 14tägigem Stehen ist der Abschwächungsprocess noch nicht beendigt, sodass während des durchschnittlich 14 Tage dauernden Zeitraums zwischen der Serumabsendung und der in Frankfurt beendeten Serumprüfung immer noch eine Abschwächung um ca. 25 pCt. des in Marburg festgestellten Werthes sich ergab. Erst bei monatelang aufbewahrten Seris war der Abschwächungsprocess so verlangsamt, dass in Marburg und Frankfurt identische Werthe erhalten wurden.

Aus diesen Erfahrungen musste die Lehre entnommen werden, dass für so subtile Versuche, wie die folgenden es sind, volle Garantie geboten war, dass wir es mit solchem Tetanusantitoxin zu thun hatten, dessen vorher ermittelter Werth nicht von einem Tage zum anderen schon eine nennenswerthe Einbusse im Mischungswerth erkennen lässt.

Dieser Anforderung entsprachen in unseren Serumvorräthen am meisten zwei schon mehrere Jahre in grosser Quantität aufbewahrte Präparate, von welchen das eine — Tet. H. S. IVa — ein Carbolsäure enthaltendes flüssiges Heilserum ist und in 1 Ccm. 3,6 A. E. enthält, also Tet. A N^{3,6} zu schreiben ist, während das andere — Tet. H. S. 63 — ein carbolsäurehaltiges Trockenpräparat mit 55 A. E. in 1 Gr. ist = Tet. A N^{55}. Die Werthe 3,6fach bezw. 55fach werden gefunden, wenn man für die zum Zweck der Prüfung erforderlichen Verdünnungen destillirtes Wasser wählt; nimmt man dagegen eine schwach alkalische 1proc. Kochsalzlösung für die Verdünnungen, so erweisen sich die Anti-



toxinwerthe um etwa 20 pCt. höher. Wir bezeichnen unsere in grosser Quantität für Auflösungs- und Verdünnungszwecke vorräthig gehaltene alkalische Kochsalzlösung mit dem Buchstaben „L“ und schreiben demgemäss entweder „L“ oder „aq. dest.“ in unseren Protokollen, je nachdem das eine oder das andere Verdünnungsmittel angewendet worden ist. Bei dem Trockenantitoxin No. 63 macht es auch noch einen Unterschied aus, ob man sich eine 10proc. oder 1proc. oder 0,1proc. Stammlösung davon herstellt, und zwar ist der Antitoxinwerth um so höher, je stärker verdünnt die Stammlösung ist. Der Werth Tet. A N 55 für Tet. H S No. 63 wird gefunden, wenn man von einer 10proc. Stammlösung in aq. dest. ausgeht und aq. dest. auch für die weiteren Verdünnungen anwendet.

Ich habe dann noch weiter zu bemerken, dass die angegebene Bewerthung unter Benutzung des Tet. G. XIa als Testgift unter der Voraussetzung erfolgt ist, dass 1 A. E. von Tet. H. S. 63 bezw. von Tet. H. S. IVa mit 0·02 Ccm. Tet. G. XIa den L0 Werth giebt und dass 1 Ccm. Tet. G. XIa 2,000.000 + ms enthält, wonach XIa zu schreiben ist Tet. T. $N^{0.05}$.

Das Tet. G. XIa hat während der Monate Juni und Juli 1903 nicht bloss seinen indirecten, sondern auch seinen directen Giftwerth mit

50.000 + Ms
250.000 + M } pro 1 Ccm. fast unverändert behalten und sich dadurch
100.000 + K

als Testgift in ganz vorzüglicher Weise bewährt. Seine quantitativen Beziehungen zu Tet. H. S. 63 und Tet. H. S. IVa im Mischungsversuch können aus den nachstehenden Protokollen erkannt werden, welche nur als Beispiele ausgewählt worden sind aus vielen an verschiedenen Tagen ausgeführten Prüfungen mit gleichlautendem Ergebniss.

32.

Ms^{10}	15/VI 03	16/VI 03 0
Nr. 3449	In 5 Ccm. { 4 Ccm. Tet. G. XIa	17/VI 03 0
	1/19 aq. dest. Tet. H. S. IVa	18/VI 03 –
	Davon: 0·4 Ccm. sk.	19/VI 03 = = =
		† nach 94 Std.

33.

Ms^{10}	15/VI 03	16/VI 03 0
Nr. 3449a	In 5 Ccm. { 4 Ccm. Tet. G. XIa	17/VI 03 0
	1/18 aq. dest. Tet. H. S. IVa	18/VI 03 0
	Davon: 0·4 Ccm. sk.	19/VI 03 0

34.

MM^{510}	18/VI 03	19/VI 03 0
Nr. 4653	In 5 Ccm. { 4 Ccm. Tet. G. XIa	20/VI 0 ?
20/VI 03: 480 Grm.	1/19 aq. dest. Tet. H. S. IVa	21/VI 03 – – –
9/VII 03: 500 Grm.	Davon; 4·0 Ccm. sk	22/VI 03 —
		23/VI 03 = —
		29/VI 03 = = —
		9/VII 03 —

35.

Ms 10·0	18/VI 03	19/VI 03 —
Nr. 3464	In 4 Ccm. { 0·2 Ccm. Tet. G. XIa	20/VI 03 ═══
	1/325 aq. dest. Tet. H. S. IVa	21/VI 03 ┄┄┄
	Davon: 0·4 Ccm. sk	† nach 84 Std.

36.

Ms 10·0	18/VI 03	19/VI 03 0
Nr. 3464a	In 4 Ccm. { 0·2 Ccm. Tet. G. XIa	20/VI 03 0
	1/275 aq. dest. Tet. H. S. IVa	21/VI 03 0
	Davon: 0·4 Ccm. sk	22/VI 03 0

.Unter Zugrundelegung der durch die Versuche No. 32 bis 36 charakterisirten Mischungswerthe habe ich nun in Gemeinschaft mit **Römer** solche Mischungen hergestellt, welche in concentrirtem Zustande tetanuskrank machende Wirkung besitzen, und an derartigen Mischungen den dWerth ermittelt. Dabei konnten wir dann bald die merkwürdige und in theoretischer Beziehung ausserordentlich wichtige Thatsache bestätigen, dass sich Versuchsanordnungen construiren lassen, in welchen mit zunehmender Verdünnung der Giftwerth der Mischungen von Antitoxin und Gift nicht abnimmt, sondern zunimmt, welche Thatsache schon im Beginn dieses Kapitels durch Versuchsprotokolle (No. 5 bis 8) illustrirt worden ist.

Da es sich hier um eine ganz regelmässig auftretende Erscheinung handelt, falls nur die Versuchsbedingungen richtig gewählt werden, so kann ich auf die Wiedergabe unserer gesammten diesbezüglichen Versuchsreihen verzichten und mich begnügen mit der in Protokoll Nr. 37 bis 41 wiedergegebenen Versuchsreihe an Meerschweinchen, in welcher folgende Mischung

{ 100 Ccm. Tet. G. XIa
{ 25 Ccm. 1/19 aq. dest. Tet. H. S. IVa = M I

verwendet wurde.

37.

M 340	29/VI 03	30/VI 03 0
Nr. 4664	5 Ccm. von M I sk	1/VII 03 0
6/VII 03 360 Grm.		2/VII 03 —— ?
		3/VII 03 ——
		4/VII 03 —
		5/VII 03 .
		6/VII 03 –
		10/VII 03 0

38.

M 320	29/VI 03	30/VI 03 0
Nr. 4648	0·1 Ccm. von M I sk	1/VII 03 0
6/VII 03 350 Grm.		2/VII 03 0 ?
		3/VII 03 - - ?
		4/VII 03 ——
		5/VII 03 — ?
		6/VII 03 0



39.

$\mathfrak{M}^{250}$	29/VI 03	30/VI 03 0
Nr. 4657	0·1 Ccm. von M I sk in 5 Ccm. aq. dest.	1/VII 03 — ?
6/VII 03 250 Grm.		2/VII 03 =—
4/VII 03 250 Grm.		3/VII 03 ==
		4/VII 03 ==
		6/VII 03 =:=
		14/VII 03 ——

40.

$\mathfrak{M}^{250}$	29/VI 03	30/VI 03 0
Nr. 4658	0·01 Ccm. von M I sk in 5 Ccm. aq. dest.	1/VII 03 0
6/VII 03 250 Grm.		2/VII 03 — ?
14/VII 03 240 Grm.		3/VII 03 =—
		4/VII 03 =:=
		5/VII 03 ==
		14/VII 03 —

41.

$\mathfrak{M}^{265}$	29/VI 03	30/VI 03 0
Nr. 4659	0·001 Ccm. von M I sk in 5 Ccm aq. dest.	1/VII 03 0
		2/VII 03 0 ?
		3/VII 03 —
		4/VII 03 —
		5/VII 03 — ?
		6/VII 03 0

Diese Versuchsreihe beweist womöglich in noch stärkerem Grade die Giftigkeitszunahme von Mischlösungen als Folge ihrer Verdünnung, wie die Versuche 5—8.

5 Ccm. von der concentrirten Lösung haben noch gerade eine deutlich erkennbare, aber in wenigen Tagen vorübergehende tetanuserzeugende Wirkung, die noch weiter abnimmt und nicht mehr mit Sicherheit sich feststellen lässt, wenn die eingespritzte Dosis verringert wird bis zu 0,1 Ccm. Dagegen erzeugt der 50. und der 500. Theil der gerade noch deutlich krankmachenden Dosis (0,1 Ccm. in Versuch 39 und 0,01 Ccm. in Versuch 40) einen starken und lange anhaltenden Tetanus, wenn man diese Bruchtheile mit Wasser soweit verdünnt, dass die eingespritzte Dosis wieder auf 5 Ccm. gebracht wird, und erst der 5000. Theil hat dann nach der Verdünnung ungefähr wieder die gleiche tetanuserzeugende Wirkung wie 5 Ccm. der concentrirten Mischlösung!

Ich will an dieser Stelle nicht weiter eingehen auf die mannigfachen Ueberlegungen darüber, welche Hypothesen man möglicherweise zum Verständniss dieser merkwürdigen Thatsachen ersinnen könnte, sondern ich begnüge mich mit dem Hinweis auf die in den beiden ersten Capiteln charakterisirte Rolle, welche ich dem zum Eintritt der antitoxischen Giftneutralisirung erforderlichen Conduktor C zuschreibe. Unter Berücksichtigung meiner früheren Auseinandersetzungen darüber mag dann der

Leser die Interpretation der im Nachfolgenden zusammengeste tralisirungsverhältnisse versuchen, welche im Experiment worden sind.

Die thatsächlich festgestellte Entgiftung von 16.000 + 9 + Ms durch Antitoxinzusatz in dem Versuch No. 5 kann eine endgiltige sein, denn wenn in 0·4 Ccm. der unverdünnten haltigen Giftlösung aus dem Versuch No. 5 bloss noch 9 + M vor dem Antitoxinzusatz in 0·4 Ccm. vorhandenen 16.000 + geblieben, 15.991 + Ms aber definitiv beseitigt wären, dai 0·4 Ccm. von der $^1/_{25}$ Verdünnung nie mehr als $\frac{9}{25}$ + Ms, von der $^1/_{250}$ Verdünnung nie mehr als $\frac{9}{250}$ + Ms enthalt dessen treten in 0·4 Ccm. der $^1/_{250}$ Verdünnung mehr als 9 -

Im Versuch 37 hat das Meerschwein Nr. 4664 mit 5 Ccn L—Werth erreicht; 5 Ccm. wären danach = 340 + M̲, worau Werth von ca. 70 + M für 5 Ccm. und von 14 + M von 1 berechnen liesse, wenn es sich um das antitoxinfreie Tet. G XI würde. Dagegen würden wir aus dem Versuch 40, in we 250 gr schwere Meerschwein No. 4658 mit 0,01 Ccm. von L = Werth erreichte, für eben dieselbe Mischung 0,01 Ccm. zu ca berechnen müssen und für 1 Ccm. M I den Werth von 12 500 kommen!





Viertes Kapitel.

Zur antitoxischen Tetanustherapie.

Man begreift mit Leichtigkeit, dass bei der Antitoxinbewerthung eines und desselben Tetanusheilserums, selbst wenn man immer ein und dasselbe Testgift zur Bewerthung wählt, ganz verschiedene Prüfungsergebnisse herauskommen müssen, je nach der Concentration der Mischlösungen, je nach den Resorptionsverhältnissen und anderweitigen Eigenthümlichkeiten der uns zum Reagens dienenden lebenden Thiere. Die hierin liegenden Schwierigkeiten der Antitoxinbewerthung können aber überwunden werden, und sie sind thatsächlich von Ehrlich und mir überwunden worden, seitdem Ehrlich meine in Marburg ausgearbeitete Technik der Antitoxinbewerthung im Mischungsversuch auch für sein Frankfurter Institut acceptirt hat. Unsere unabhängig von einander in Marburg und Frankfurt ausgeführten Werthbestimmungen geben in der That so gut übereinstimmende Ergebnisse, dass wir vielleicht mit grösserer Genauigkeit und mit geringeren Fehlerquellen arbeiten können, als wie das bei quantitativen Werthbestimmungen der Physiker und Chemiker der Fall ist.

Ganz anders liegt aber die Sache, wenn man nun weiter fragt, ob denn durch noch so genaue und technisch einwandsfreie Antitoxinbewerthungen im Mischungsversuch eine sichere Auskunft darüber erhalten wird, was beispielsweise ein Tetanusheilserum mit 10 A.-E. pro 1 Ccm. im Schutzversuch und im Heilversuch leisten wird. Ich sagte oben:

„Bei der alleinigen Bestimmung des Mischungswerthes konnten wir uns so lange beruhigen, als die Voraussetzung ohne weitere Kritik als richtig hingenommen wurde, dass Antitoxinlösungen genügend charakterisirt werden durch ihren Gehalt an A.-E., derart, dass zwei Antitoxinlösungen von verschiedener Herkunft, von verschiedenem Alter, nach verschiedener Art der Aufbewahrung, bei verschiedenem Gehalt an Proteïn-, Salz- und anderen Bestandtheilen, wenn sie in 1 Ccm. genau die gleiche Zahl von A.-E. bei einer gut determinirten Versuchsanordnung erkennen lassen, auch in Bezug auf die therapeutischen Functionen zuverlässig genau den gleichen Werth haben."

Wir haben nun gesehen, dass diese Voraussetzung nicht in Wirklichkeit zutrifft. Ich hoffe aber, in gemeinsamer Arbeit mit Ehrlich auch die in der ungenügenden Zuverlässigkeit des Mischungswerthes für die Beurtheilung der therapeutischen Leistungsfähigkeit eines Tetanusheilserums

liegenden Schwierigkeiten beseitigen zu können. Inzwischen prüfe ich meine Tetanusheilsera nicht bloss auf ihren Mischungswerth, sondern auch auf den Schutzwerth und Heilwerth im Thierexperiment.

Das ist eine sehr mühsame und grösstes Sachverständniss erfordernde Arbeit, welche in den Höchster Farbwerken nicht geleistet werden kann. Ich habe daher die Production meiner Tetanusheilsera ganz nach Marburg verlegt und ihren geschäftlichen Vertrieb der Marburger Firma Dr. Siebert und Dr. Ziegenbein übergeben. Am 15. August 1903 ist diese Firma zur Bekanntgebung der nachfolgenden Gebrauchsanweisung von mir ermächtigt worden:

„Behring's Tetanusheilserum.

Gebrauchsanweisung für Marburger Tetanusheilserum.

(Dargestellt von Prof. v. Behring, staatlich geprüft von Prof. Ehrlich im Frankfurter Institut für Experimentelle Therapie.)

Das Marburger Tetanusheilserum, dessen alleiniger geschäftlicher Vertrieb uns von Prof. v. Behring übergeben ist, wird von uns in den Handel erst dann gebracht, nachdem seine Wirksamkeit und Unschädlichkeit im Auftrage des Preussischen Cultusministeriums von Prof. Ehrlich controllirt worden ist.

Wir geben das Heilserum in zwei Abfüllungen ab, nämlich zu je 100 Antitoxineinheiten = A.-E. à 15 Mark, und zu 20 A.-E. à 3 Mark.

100 A.-E. repräsentiren bei subcutaner Einspritzung die einfache Heildosis für Menschen und Pferde, wenn die Einspritzung alsbald nach der festgestellten Tetanusdiagnose vorgenommen wird.

20 A.-E. sind subcutan einzuspritzen, wenn eine Verletzung stattgefunden hat, von welcher man vermuthet, dass dabei eine Infection mit Tetanusvirus erfolgt ist, z. B. Verletzungen durch Holzsplitter, rostige Nägel, Glasscherben u. s. w.; Quetschwunden, Hautverletzungen, bei welchen Erdpartikel oder Kleiderfetzen in die Gewebe gelangt sind; Operationswunden, erzeugt durch unreine Instrumente — Nabelschnurdurchschneidungen, Castrationen, Operationen auf Schlachtfeldern, Placentaentfernungen — überhaupt solche Läsionen, welche erfahrungsgemäss besonders häufig zur Entstehung des Tetanus Veranlassung geben.

Die subcutane Einspitzung ist in allen Fällen, in welchen man die Infectionsstelle kennt, so auszuführen, dass das Heilserum in möglichst innigen Contact kommt mit den inficirten Geweben. Andernfalls spritze man es in die Subclaviculargegend ein, von wo es sehr schnell in die Blutbahn aufgenommen wird. Wo in der inficirten Wunde Fremdkörper vorhanden sind, ist nach deren Entfernung das inficirte Gewebe mit parenchymatösen Heilseruminjectionen zu behandeln.

Durch die neueren Untersuchungen im Marburger Pharmacologischen Institut ist mit absoluter Sicherheit festgestellt, einerseits, dass der Tetanusinfectionsstoff von der Axencylindersubstanz der peripherischen Nerven aufgenommen und zum centralen Nervensystem fortgeführt wird, andererseits, dass das Tetanusantitoxin nicht im Stande ist, auf dem Nervenwege den Infectionsstoff zu erreichen. Weiterhin ist durch ad hoc angestellte Experimente bewiesen worden, dass man durch Antitoxininjection in das giftresorbirende Nervenparenchym den sehr langsam er-



folgenden Gifttransport zum Rückenmark künstlich unterbrechen und dadurch die deletäre Wirkung der tetanischen Infection verhüten, beziehungsweise nach schon eingetretenem Tetanus vermindern kann. Beim Menschen ist eine derartige Nerveninjection in der Marburger Chirurgischen Klinik thatsächlich in einem sehr acut verlaufenden Tetanusfall mit Erfolg ausgeführt worden. Wo Tetanusfälle sich in chirurgischer Behandlung befinden, ist neben der subcutanen Heilserumbehandlung der Versuch, den schon von dem Nervensystem aufgenommenen Giftantheil durch neurale Injectionen unschädlich zu machen, dringend anzurathen. Die experimentelle Begründung dieser Indication ist ausführlich dargelegt in der Arbeit von Hans Meyer und Fred Ramson: „Untersuchungen über den Tetanus“ (Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmacologie, Bd. XLIX). Im Uebrigen verweisen wir auf Behring's Publication: „Experimentelle und statistische Beweismittel für therapeutische Leistungen“ im März-Heft der Therapie der Gegenwart (G. Klemperer) 1900.

Von besonderer Wichtigkeit ist noch, zu wissen, dass das Tetanusantitoxin aus dem Blute des Menschen ziemlich schnell wieder verschwindet, und dass man deswegen die Heilserumeinspritzung wiederholen muss, falls am Infectionsherd sich noch Tetanusvirus befindet, welches immer neues Gift abscheiden kann.

Aus dem Pasteur-Institut in Paris ist der Vorschlag gemacht worden, pulverisirtes Trockenantitoxin in tetanusinficirte Wunden zu streuen. Dieser Vorschlag ist experimentell gut begründet, und wir geben deswegen auch kleine Fläschchen zum Preise von 3 Mark mit je 20 A.-E. Trocken-Antitoxin ab, welches zum Einstreuen in inficirte Wunden besonders geeignet ist.

Dieses Trockenpräparat kann aber auch in 10 Ccm. sterilisirtem 1 proc. Kochsalzwasser gelöst, zur parenchymatösen Injection in inficirte Gewebe mit Vortheil verwendet werden. Wegen seiner grossen Haltbarkeit und seines mässigen Preises ist dieses Trockenpräparat sehr geeignet, um nicht bloss in Apotheken und Krankenhäusern, sondern auch von jedem practischen Arzte vorräthig gehalten zu werden, sodass im Nothfall immer sofort eine Heilserumbehandlung eingeleitet werden kann.

Zur Neutralisirung des im Blute beim Beginn des Tetanus circulirenden Tetanusgiftes reicht in der Regel auch schon die kleine Serum-Quantität mit 20 A.-E. aus, und wenn dann hinterher der Kranke zur energischen Heilserumbehandlung in eine chirurgische Krankenhausabtheilung gebracht wird, so sind die Aussichten für ein glückliches Ueberstehen der tetanischen Erkrankung günstiger, als wenn selbst ein Multiplum von 100 A.-E. erst dann eingespritzt wird, wenn die Erkrankung schon weiter vorgeschritten ist und tagelang gedauert hat.

Prof. v. Behring hat in seinen Publicationen wiederholt die grosse Wichtigkeit der sofortigen Heilserumbehandlung nach festgestellter Tetanusdiagnose betont und darauf aufmerksam gemacht, dass ein Zeitverlust in der Heilserumbehandlung von 24 bis 36 Stunden schon über Leben und Tod tetanuskranker Individuen entscheiden kann.

Im Auftrage des Herrn Geheimrath v. Behring fügen wir dieser Gebrauchsanweisung noch die Bitte hinzu, nach dem Ablauf der ärztlichen Beobachtung des behandelten Falles das anliegende statistische Schema unter der Adresse:



An
die Experimentelle Abtheilung des Hygienischen Instituts
Marburg a. d. Lahn

mit den entsprechenden Daten ausgefüllt einsenden zu wollen.

Marburg a. d. Lahn, den 15. August 1903.

Dr. Siebert und Dr. Ziegenbein."

Behring's statistisches Schema für die mit Marburger Tetanusheilserum behandelten Tetanusfälle.

I.	Behandelnder Arzt		
II.	Behandlung im Privathaus		
III.	Behandlung im Krankenhaus	a) Innere Abtheilung	
		b) Chirurgische Abtheilung	
IV.	Nationale des Patienten	a) Name, Geschlecht und Wohnort	
		b) Alter	
V.	Infectionsmodus	a) Tag und Art der Verletzung	
		b) Infectionsstelle	
		c) Träger des Infectionsstoffes (Fremdkörper)	
VI.	Prognose nach dem Urtheil des behandelnden Arztes und Begründung der Prognose.		
VII.	Ausbruch der ersten Tetanussymptome, wann und an welchem Körpertheil?		
VIII.	Heilserumbehandlung	a) Beginn der Behandlung 1. an welchem Tag?	
		2. welche Applicationsart? (Injectionsmethode, Körpergegend)	
		3. mit wieviel Antitoxineinheiten und von welcher Controllnummer der Fläschchen?	
		b) Weitere Serumbehandlung	
IX.	Anderweitige Behandlung	a) vor der Heilserumbehandlung	
		b) nach der Heilserumbehandlung	
X.	Ausgang	a) Heilung am ? Tage nach Ausbruch des Tetanus	
		b) Tod am ? Tage nach Ausbruch des Tetanus	
XI.	Besondere Bemerkungen		



Wenn die Vorschriften dieser Gebrauchsanweisung gewissenhaft innegehalten werden, wenn insbesondere dafür gesorgt wird, dass das Tetanusheilserum überall in den Apotheken und in Krankenhäusern vorräthig ist, sodass der unwiederbringliche Zeitverlust durch die Bestellung und Absendung aus der Productionsstätte vermieden werden kann, dann erst wird die Heilwirkung meines Tetanusmittels richtig ausgenützt werden.

Bis zur Einführung des Tetanusheilserums in die therapeutische Praxis betrug die Tetanussterblichkeit ohne Unterschied der verschiedenen Behandlungsmethoden in aller Welt circa 88 pCt.

Edm. Rose sagt darüber in seiner grossen Monographie S. 479: „Heute, wo wir im Besitz grösserer statistischer Zusammenstellungen aus den Spitälern sind, lässt sich das Verhältniss der Todesfälle wohl mit grösserer Sicherheit ermitteln.

Darnach starben in:

Guy's Hospital	von 63	Fällen	84,2 pCt.	(nach Poland)
Glasgow „	„ 48	„	87,5 „	
Secessionskrieg	„ 505	„	89,3 „	
Bethanien	„ 100	„	86,0 „	

Im Ganzen also starben von 716 Fällen 631 oder 88 pCt. an Wundstarrkrampf.

Für Bethanien sehen wir von den Fällen dabei ab, bei denen keine Wundfläche und auch keine Verletzung constatirt ist. Bei diesen, im Ganzen 24 Fälle, ist die Mortalität 75 pCt., sodass die Gesammtmortalität aller in diesen 50 Jahren bei uns vorgekommenen Starrkrampffälle (124) 83,87 pCt. beträgt.[1])

Man sieht daraus, wie gering die Schwankungen der Mortalität in so verschiedenen Spitalverhältnissen (Egypten, England, Amerika, Berlin, Kriegs- und Friedenspraxis) sich doch gestalten."

Auf S. 530 (l. c.) schreibt Rose in Bezug auf den Erfolg der Behandlung des Tetanus: „Dass die Erfolge bis jetzt nicht gross gewesen, hat ja leider, wie wir sehen, die Statistik im Grossen gezeigt; die Mortalität des Wundstarrkrampfes beträgt eben 88 pCt.

Von neun Fällen kommt einer durch! Kann auch manchmal bei kleinen Zahlen ein oder der andere Beobachter mehr als gewöhnlich in seinen Resultaten begünstigt erscheinen, so fragt sich dabei doch stets, wieviel dabei etwa auf die zufällige Häufung leichter Formen kommt."

Rose kennt sehr gut auch ziemlich grosse Statistiken, welche viel kleinere Sterblichkeitsziffern ausrechnen, z. B. die Statistik von Friederich aus dem Jahre 1837. In dieser Statistik handelt es sich aber um aus der Literatur zusammengesuchte Einzelfälle, und wenn Friederich[2]) bloss 53 pCt. Sterbefälle hat unter 252 Fällen, so sagt Rose mit Recht dazu (S. 478): „Solche Zusammenstellungen aus der in der Literatur vorliegenden Casuistik, wie sie zuerst Friederich gemacht, haben geringen Werth, weil ja meist nur die seltenen Vorkommnisse mitgetheilt werden, und das ist ja beim Tetanus schon eine Heilung."

1) An anderer Stelle macht Rose darauf aufmerksam, dass in Bethanien Fälle von puerperalem Tetanus und von Tetanus neonatorum gänzlich fehlen.

2) Friederich, „De Tetano traumatico." Diss. inaug. Berlin 1837.

Ebenso ist zu beurtheilen die von Carl Theodor Curschmann über 912 Fälle sich erstreckende Statistik mit sogar bloss 44,6 pCt. Letalität. Diese Statistik ist in einer 1889 erschienenen Erlanger Dissertation enthalten, welche auch heute noch recht lesenswerth ist. Der Verfasser, welcher seine Dissertation unter der Leitung von Heine und Graser angefertigt hat, kennt augenscheinlich die grösseren Statistiken mit ununterbrochenen und deswegen statistisch gut verwerthbaren Zahlenreihen aus den Originalarbeiten.[1])

Er selbst hat seine Fälle aus casuistischen Publicationen zusammengesucht, und sagt über das Letalitätsergebniss (l. c. S. 17): „Ich finde bei 912 von mir aus der Literatur zusammengestellten Erkrankungen nur 407 Fälle mit letalem Ausgang oder 44,6 pCt. Die von Friederich und von mir gefundenen Resultate sind jedenfalls viel zu günstig, da in der Literatur Heilungen fast durchweg, letal verlaufene Fälle jedoch oft nur dann veröffentlicht werden, wenn sich irgend welche interessante Nebenerscheinungen darboten. Jedenfalls beweist die statistische Zusammenstellung aus Spitälern, dass unter 100 Erkrankungen an Tetanus ungefähr 85 ihren Ausgang in Tod nehmen."

Wo das Tetanusheilserum zur Anwendung gelangt, findet man überall bei der Aneinanderreihung vieler Fälle zu einer ansehnlichen Statistik die Tetanussterblichkeit ungefähr um die Hälfte (40—45 pCt.) vermindert. Das ist aber noch eine viel zu hohe Sterblichkeitsziffer, welche erheblich heruntergedrückt werden wird, wenn gleich dem Diphtherieheilserum auch das Tetanusheilserum überall in Stadt und Land beim Bedarfsfall sofort zur Hand ist. Auch bei der Diphtherie würde die Heilserumbehandlung auf die Herabsetzung der Sterblichkeitszahl in der Statistik nicht den grossen, jetzt überall anerkannten Einfluss ausüben, wenn man in jedem Einzelfall das Heilmittel erst auf grosse Entfernungen mit einem Zeitverlust von mindestens 36 Stunden von der Productionsstätte kommen lassen müsste!

Man darf nicht einwenden, dass bei der Analyse serum-therapeutischer Tetanusstatistiken die alsbald nach dem Auftreten tetanischer Symptome behandelten Fälle zuweilen eine höhere Sterblichkeitsziffer zeigen, wie diejenigen, bei welchen erst 24, 48 Stunden und noch längere Zeit nach dem Tetanusausbruch mit der Serumbehandlung begonnen wurde. Wer angesichts eines solchen statistischen Ergebnisses schliessen wollte, dass eine frühzeitige Serumbehandlung weniger leistet, wie eine spät einsetzende, der würde einem groben Denkfehler zum Opfer fallen. Bei einer solchen Argumentation wird nämlich die Thatsache nicht berücksichtigt, dass die Prognose der einzelnen Tetanusfälle von vielen Factoren abhängig ist: ausser von der individuellen Empfänglichkeit, wobei Alter und derzeitiger physiologischer Zustand eine wichtige Rolle spielen, insbesondere von der Virulenz des Infectionsstoffes, von der Menge des importirten Virus, von dem Infectionsort und von der Art der die Infection ermöglichenden Läsion. Je bösartiger die In-

1) Curschmann citirt insbesondere Larrey, „Mémoires sur le Tetanos traumatique", Paris 1812—1817. — Poland, „Guy's Hosp. Rep.", 3. Ser., Vol. III. — E. Richter, „Chirurgie der Schussverletzungen", Breslau 1879 (717 Fälle mit 88 pCt. Letalität, von Rose nicht erwähnt).



fection ist, um so kürzer pflegt die Incubationsdauer zu sein, um so rapider schreitet die tetanische Erkrankung vorwärts, um so mehr charakteristisch sind gleich die ersten Krankheitssymptome, um so eher wird man sich entschliessen, das Tetanusheilserum anzuwenden. Nun ist aber der serumtherapeutische Erfolg nicht bloss abhängig von der Bösartigkeit der Infection. Wer unter Berücksichtigung aller dieser experimentell sicher gestellten Thatsachen die serumtherapeutischen Ergebnisse in genau beobachteten Einzelfällen analysirt, der wird zweifellos gleich mir zu der Schlussfolgerung gelangen, dass nicht bloss durch einen Zeitverlust von Tagen, sondern schon von Stunden die Heilungschance verringert wird, — eine Schlussfolgerung, welche aus einwandsfrei augestellten Thierexperimenten sich mit apodiktischer Gewissheit ergiebt.

Im willkürlich angestellten Thierexperiment kann man beweisen, dass das Zeitmoment in der antitoxischen Therapie beim Tetanus für den Heilerfolg noch mehr ausschlaggebend ist, wie bei der Diphtherie.

NEUE MITTHEILUNGEN

ÜBER

RINDERTUBERCULOSEBEKÄMPFUNG.

VON

DR. MED. **PAUL H. RÖMER,**
PRIVATDOCENT UND VORSTEHER DER ABTHEILUNG FÜR EXPERIMENTELLE THERAPIE
DES INSTITUTS FÜR HYGIENE UND EXPERIMENTELLE THERAPIE DER
UNIVERSITÄT MARBURG.

MIT 33 TAFELN.

BERLIN 1904.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW. UNTER DEN LINDEN 68.



Alphabetisch geordnete Erklärung der Abkürzungen und Zeichen.

B. K. = Bouillon-Kultur.
Gl.-Ag.-K. = Glycerin-Agar-Kultur.
H. = Huhn.
H.-Tb. = vom Huhn stammende Tuberkelbacillen.
Hustet = geringer Husten.
<u>Hustet</u> = mässiger Husten.
<u><u>Hustet</u></u> = sehr starker Husten.
io = intraocular (Impfung in die vordere Augenkammer).
iv = intravenös.
M = Meerschwein.
Msch. = Mensch.
Msch.-Tb. = vom Menschen stammende Tuberkelbacillen.
Rd. = Rind.
Rd.-Tb. = vom Rinde stammende Tuberkelbacillen.
S. K. = Serum-Kultur.
sk. = subcutan.
Tb. = Tuberkelbacillen.
Tub. = Tuberkulin in Trockenform.
Tub. a = Tuberkulin in flüssiger Form.
Vac.-Tb. = im Vacuum getrocknete Tb. (= Trocken-Tb.)



Neue Mittheilungen über Rindertuberculose-bekämpfung.

Von

Privatdocent Dr. **Paul H. Römer.**

1. Schicksale früher beschriebener, immunisirter Rinder.

Zunächst soll das Schicksal derjenigen Rinder mitgetheilt werden, deren Protokolle seiner Zeit im Heft 5 der Beiträge zur experimentellen Therapie veröffentlicht worden sind, und deren Geschichte uns zuerst den einwandsfreien Beweis für die Möglichkeit lieferte, Rindern eine solche Widerstandsfähigkeit gegen Tuberculose zu verleihen, dass sie für nicht vorbehandelte Controlrinder rasch tödtliche Dosen des Tuberkulosevirus ohne Schaden vertragen.

Schon in dem erwähnten Heft 5 der „Beiträge" war der Sectionsbefund eines Rindes (No. 16) mitgetheilt worden, der zeigte, dass eine solche intravenöse Infection mit hochvirulenter Rb.-Tb.-Cultur für dieses Rind unschädlich gewesen war, welche Controlrinder in 4 Wochen an ausgedehnter Miliartuberculose aller Organe tödtete. Gleichzeitig lieferte uns aber der Sectionsbefund dieses Rindes den Beweis, dass auch schwach-virulente Rb.-Tb. zur Immunisirung der Rinder practisch deshalb nicht brauchbar sind, weil sie beim Rinde Herderkrankungen zurücklassen. Wenn auch zuweilen diese Herderkrankungen heilbar und vollkommener Rückbildung fähig sind, so können sie doch unter besonderen Umständen zu ernsteren Gesundheitsstörungen Anlass geben. Beim Rind 16 hatte die erste Infection, welche mit einer vom Rinde stammenden schwach virulenten Cultur erfolgte, tuberculöse Herde im Körper zurückgelassen, zugleich aber auch eine Immunität gegen die schwersten Infectionen. Unsere Vermuthung, dass auf Rb.-Tb. zurückzuführende Herderkrankungen eine vollkommene Ausheilung nicht ausschliessen, hat sich bei der Section des Rindes 8 bestätigt, dessen Protokoll ebenfalls in extenso im Heft 5 der Beiträge mitgetheilt ist. Dieses Rind hatte wiederholte Infectionen mit sehr starkem Tuberculosevirus anstandslos vertragen, während sämmtliche Controlthiere in kurzer Zeit an Miliartuberculose verendet waren. Das Rind wurde dann noch monatelang in einem stark tuberculose-durchseuchten Stall zusammen mit hustenden Rindern eingestellt und im October 1902 in bestem Ernährungszustand zu diagnostischen Zwecken getödtet. Von den zahlreichen In-



fectionen mit grossen Dosen virulenter Tb. waren ganz vereinzelte Lungenknoten zurückgeblieben, die vollkommen verödet waren. Sie waren umgeben von einer derben fibrösen Hülle und standen mit dem Lungengewebe selbst nicht mehr in Verbindung, da sie ohne Verletzung des Gewebes leicht aus ihrer Umgebung herausgehoben werden konnten, sich also wie harmlose Fremdkörper verhielten. Dass sie in der That als vollkommen inactiv anzusehen waren, wurde durch die noch ante mortem festgestellte Tuberculinunempfindlichkeit dieses Rindes wahrscheinlich gemacht. Mit Recht konnte das Protokoll dieses Thieres den Theilnehmern der internationalen Tuberculose-Conferenz, welche nach Abschluss ihrer Verhandlungen im October 1902 einen Abstecher nach Marburg machten, als ein beweiskräftiges Beispiel einer hohen willkürlich erzeugten Immunität gegen das Tuberculosevirus demonstrirt werden.

Ein ebenso beweiskräftiges Beispiel einer solchen Immunität ist die Geschichte des Rindes No. 11, bezüglich dessen Protokoll ich wiederum auf das Heft 5 der Beiträge verweise. Das Schicksal dieses Rindes ist deshalb ganz besonders bedeutungsvoll, weil es, abgesehen von seiner gegen sehr grosse Dosen intravenös applicirter rindvirulenter Tb. erwiesenen Immunität, sich auch gegen eine intraoculare Impfung mit vom Rinde stammender Cultur widerstandsfähig gezeigt hatte, also gegenüber einer Infectionsmethode, mittels der Rinder ganz besonders leicht zu inficiren sind. Das Rind wurde, nachdem es noch lange Zeit zwischen tuberculösen, hustenden Rindern gestanden hatte, in sehr gutem Ernährungszustande Mitte Januar 1903 getödtet. Es erwies sich vollkommen frei von Tuberculose. Ueber dem Unterlappen der linken Lunge fand sich auf der Pleura pulmonalis eine geringe bindegewebige Excrescenz, die sich, mikroskopisch, culturell und thierexperimentell geprüft, frei von Tuberkelbacillen erwies. Dieser Sectionsbefund ist auch deshalb noch bemerkenswerth, weil, wie aus dem Protokoll des Rindes hervorgeht, die erste Infection mit einem tuberculösen Rindorgan (Drüsenstück) erfolgt war. Es hatte also diese Infection keine bleibenden Herde im Rinderkörper erzeugt und die principielle Geeignetheit auch des Rindertuberculosevirus als Schutzimpfstoff gegen die Tuberculose in diesem besonderen Fall erwiesen. Anderweitige Erfahrungen haben uns aber gelehrt, dass wir Rd-Tb. systematisch zum Zweck einer Erstimpfung nicht anwenden dürfen, da wir niemals die Garantie der Unschädlichkeit in diesem Falle übernehmen können. Ein Beispiel für die Berechtigung dieser Anschauung ist u. a. das Rind No. 10, dessen Protokoll ebenfalls im Heft 5 der Beiträge mitgetheilt ist; dieses Rind hatte sich zwar, dank der subcutanen Vorbehandlung mit schwach virulenten Rd-Tb., gegen mehrfache schwere experimentelle Infectionen, die für Controlrinder tödtlich gewesen waren, widerstandsfähig erwiesen. Die Vorbehandlung mit vom Rinde stammender Cultur, dazu noch in nicht kleiner Dosis (0.01 g), hatte aber doch, wie uns die Section zeigte, welche im September 1902 ausgeführt wurde, nicht unbedeutende Organveränderungen, insbesondere zahlreiche Herde in den Lungen zurückgelassen.

Die Erfahrung, dass sich Rd.-Tb. auch in kleiner Dosis und in abgeschwächter Form praktisch nicht zur Schutzimpfung eignen, zeigte uns auch der Sectionsbefund der Rinder No. 17 und 20. Rind 17 wurde

im August 1902 getödtet und wies recht bedenkliche Residuen der intravenösen Erstinfection mit einem Rindertuberculosevirus auf; und beim Rind 20, secirt im November 1902, waren fibröse, in beginnender Verkalkung befindliche Herde zurückgeblieben. Das Thier war übrigens noch längere Zeit in einem stark mit Tuberculose durchseuchten Stall untergebracht gewesen und wurde wegen einer Verletzung am rechten Vorderbein geschlachtet. Irgendwelche Anzeichen einer spontanen frischen Infection fanden sich aber ebensowenig wie Residuen der letzten schweren Infection, der das Controlrind in 3 Wochen erlegen war.

Ueber die weiteren Schicksale des ebenfalls noch im Heft 5 geschilderten Rindes No. 9, das sich noch am Leben befindet, soll weiter unten berichtet werden.

2. Neue Immunisirungsexperimente.

Den Berichten über die Schicksale der früher im Heft 5 der Beiträge zur experimentellen Therapie beschriebenen Rinder lasse ich die Protokolle einiger Rinder folgen, welche z. Th. schon im Heft 6 der Beiträge (Römer, Tuberkelbacillenstämme) veröffentlicht sind und weitere experimentelle Beläge für die Wirksamkeit unseres Immunisirungsverfahrens darstellen. Die genauen Temperaturcurven dieser Rinder, in denen nach der bei uns üblichen Weise auch die Gewichtsbestimmungen und therapeutischen Eingriffe eingetragen sind, folgen am Schluss der Arbeit.

Rind 25 (s. Tafel 1 des Anlageheftes) verdankt seine hohe Immunität, welche es gegen Dosen von Rd-Tb. und H.-Tb. geschützt hat, die für Controlrinder ein vielfaches der in 4 bis 6 Wochen tödtlichen Dosis darstellen, im Wesentlichen einer Erstinfection mit einer grossen Dosis Tb. 6, einer seinerzeit frisch vom Menschen gezüchteten Cultur. Die Fiebercurve dieses Thieres ist zugleich ein gutes Beispiel für die auch sonst von uns gemachte Erfahrung, dass durchaus nicht jede vom Menschen stammende Cultur sich zur Benutzung als Schutzimpfstoff in der Praxis eignet. Erkrankte doch Rind 25 nach der Erstinfection mit Tb. 6 so heftig, dass die Prognose quoad vitam zeitweilig recht ungünstig gestellt werden musste. Solche Schutzimpfungen können, so erfolgreich sie auch schliesslich sich erweisen, in die Praxis unmöglich eingeführt werden. Auch andere Culturen menschlicher Abstammung erwiesen sich in dieser Hinsicht als ungeeignet. Ich verweise u. a. auf das im Heft 5 der Beiträge mitgetheilte Protokoll des Rindes 22, welches nach Infection mit Tb. 5 (Msch.-Tb.) schliesslich zu Grunde ging. Ausserdem ist durch zahlreiche Forscher nunmehr sichergestellt, dass durchaus nicht jede vom Menschen stammende Cultur für das Rind unschädlich ist. Wir kommen auf die Frage der Geeignetheit einer Cultur zu praktischen Immunisirungszwecken noch weiter unten zurück. Das erwähnte Rind 25 beweist übrigens, wie aus dem Protokoll ersichtlich ist, dass mit einer Immunität gegen Rd.-Tb. auch eine grössere Widerstandsfähigkeit gegen H.-Tb. (Hühner-Tuberkelbacillen) Hand in Hand geht, ist also ein Beweis für das Bestehen einer wechselseitigen Immunität zwischen Msch.-Tb., Rd.-Tb. und H.-Tb. Die durch die Infection mit Tb. 6 geschaffene Grundimmunität des Rindes 25 ist jedenfalls durch



die späteren Infectionen noch erhöht worden. Das Rind brachte am 7. VIII. 03 ein gesundes Kalb zur Welt, obwohl es hochtragend mit intravenösen Injectionen virulenter Tb. behandelt wurde. Es befindet sich zur Zeit in sehr gutem Ernährungszustande und ist in einem landwirthschaftlichen Betriebe untergebracht.

Das Protokoll des Rindes 32 (vergl. Tafel 1 des Anlageheftes) ist nach den vorhergehenden Auseinandersetzungen ohne Weiteres verständlich; seine hohe Immunität bewies der Sectionsbefund. Die nicht ganz rationelle Vorbehandlung hatte auch bei diesem Rinde Herde im Körper zurückgelassen, die aber — wie Thierversuche zeigten — vollkommen inactiv geworden waren. Das Fleisch des im hiesigen Schlachthaus geschlachteten Thieres wurde als vollwerthig anerkannt. Auf unseren Rath hin wurden die Lungen beseitigt.

Sehr instructiv ist das Protokoll des mit Tb. 1 (bis zu 0,3 Grm.) hochimmunisirten Rindes No. 24 (vergleiche Tafel 2 des Anlageheftes), welches sowohl den Infectionen mit Rd.-Tb. (Tb. 2015 am 24. IX. 02, 29. IX. 02, 3. X. 02), als auch denen mit H-Tb. (8. X. 02 und 17. X. 02) widerstand. Es wurde in ausgezeichnetem Ernährungszustand Ende April 1902 getödtet. Es erwies sich — abgesehen von dem Befund einiger Exemplare von Distomum hepaticum in der Leber — vollkommen gesund.

Beispiele typischer Immunisirungsversuche sind die Rinder 61, 62 und 64, deren Protokolle ebenfalls dem Text beigefügt sind (vergl. Tafel 2 und 3 des Anlageheftes). Die Behandlung dieser Thiere wurde schon in frühem Alter begonnen. Rind 61 und 62 wurden im Alter von nur 3 Monaten, Rind 64 sogar nur 10 Tage alt schon der Erstimpfung unterzogen. Die grosse Widerstandsfähigkeit dieser Rinder ist besonders deshalb interessant, weil die Art des bei ihnen zur Anwendung gekommenen Immunisirungsverfahrens (speciell bei Rind 62) der Art der Schutzimpfung sehr ähnelt, wie wir sie in der Praxis ausführen. Wir haben überhaupt den Eindruck gewonnen, als ob die Immunisirung junger Rinder leichter gelänge als die der älteren Thiere; wenigstens machten wir öfters die Erfahrung, dass letztere einer Hochimmunisirung mit grossen Dosen Tb. bedürfen, wenn sie gegen so grosse Dosen Rd.-Tb. geschützt sein sollen, wie sie die Rinder 61, 62 und 64 schadlos vertrugen. Die bei diesen zuletzt injicirten Dosen von 0,01 Grm. Tb. 18 sind etwa das zehnfache einer in 5—6 Wochen tödtlichen Dosis. Bei dem erwachsenen Rind 44 (s. Tafel 4 des Anlageheftes) hat die Verabfolgung von zwei kleinen Dosen Tb. 1 zwar die Widerstandsfähigkeit gegen Tb. 18 im Sinne einer Lebensverlängerung erhöht, aber doch nicht ausgereicht, um die allmälich zum Tode führende Erkrankung zu verhindern. Gegen derartige schwere Infectionen, wie sie bei Rind 44 mit einer grossen Dosis einer hochvirulenten Cultur vorgenommen wurde, scheint eben eine mehrmalige Immunisirung nothwendig zu sein. Erfolgreicher erwies sich, aber, wie erwähnt, die Schutzimpfung mit relativ geringen Dosen bei den jungen Kälbern 61, 62 und 64, die sich der besten Gesundheit erfreuen.

3. Experimente der Herren Prof. Eber, Ober-Med.-Rath Lorenz, Prof. Schlegel und Prof. Hutyra.

Von den früher schon publicirten Rinderprotokollen ist noch zu berichten über das weitere Schicksal von Rind 9 und Rind 46. Die Geschichte des Rindes 9 ist schon im Heft 5 der Beiträge durch eine genaue Temperaturcurve illustrirt; Rind 46, beschrieben im Heft 6 der Beiträge, hatte gegen unsere sehr virulente Rt-Tb.-cultur No. 18 und gegen die H-Tb.-cultur 25 sich immun erwiesen, als es mit Rind 9 nach Leipzig gesandt wurde, um dort zusammen mit Controlrindern durch Herrn Prof. Eber auf seine Immunität geprüft zu werden. Der Verlauf der Infectionsversuche kann am besten aus den beigegebenen Temperaturcurven der Rinder erkannt werden. (Tafel 4 und 5 des Anlageheftes.)

Zunächst wurden beide Marburger Rinder zusammen mit einem auf Tuberculin nicht reagirenden Controlrind (No. I) mit 0,5 Grm. eines Tb. enthaltenden Rinder-Perlknotens am 30. I. 03 intravenös inficirt. Einen deutlichen Einfluss auf die Temperatur- und Gewichtsverhältnisse hatte bei allen 3 Rindern die Infection nicht. Eine am 20. IV. 03 vorgenommene Tuberkulinprüfung ergab bei dem Controlrind eine typische, lebhafte Reaction, während die Marburger Rinder nicht reagirten. Das Controlrind wurde am 27. X. 03 geschlachtet. Es fanden sich 5 erbsengrosse Knötchen in den Lungen, zum Theil erweicht und ohne Verkalkung. In den bronchialen und mediastinalen Lymphdrüsen wurden zahlreiche hirsekorn- bis erbsengrosse Knötchen mit theils verkästem, theils verkalktem Centrum gefunden. Ferner fanden sich zum Theil erweichte Knötchen in den Portaldrüsen und ein bohnengrosses Conglomerat von stecknadelkopf- bis linsengrossen grau-weissen und grau-gelben Knötchen in den linken Kehlgangslymphdrüsen.

Die Marburger Rinder 9 und 46 sind dann am 23. VI. 03 mit einem neuen auf Tuberculin nicht reagirenden Controlrind (No. II) mit 0,5 Grm. eines Perlknotens subcutan inficirt worden. Bei dem Controlrind entwickelte sich ein allmälich sich vergrössernder, bis Ende November wallnussgross gewordener Herd an der Infectionsstelle; mit Tuberculin am 10. IX. 03 geprüft, reagirte es typisch, während die Marburger Rinder keine Spur von Reaction zeigten. Auch haben sich bei diesen keine Knoten an der Infectionsstelle entwickelt. Das Controlrind II lebt zur Zeit noch. Zusammen mit einem neuen Controlrind sollen nun die Marburger Rinder intraoculär mit Rt-virulentem Tuberculosevirus inficirt werden.

Das Rind No. 30 (s. Tafel 6 des Anlageheftes) gehört zu denjenigen Thieren, bei denen die erste Vorbehandlung mit abgeschwächten Rt-Tb. stattfand. Wir glauben, dass diese Behandlung, wenn sie auch zunächst keine erkennbaren Krankheitserscheinungen auslöste, doch Herde im Körper zurückgelassen hat, wenigstens deutet darauf hin die seit dieser Zeit dauernd vorhandene Ueberempfindlichkeit gegen Tuberculin. Das Rind wurde ausserdem noch mehrfach mit Mich-Tb. behandelt, bis es am 30. III. 03 nach Darmstadt gesandt wurde, um dort mit dem gleichfalls übersandten Rind 48 durch Herrn Ober-Med.Rath Lorenz auf seine Immunität geprüft zu werden.

Das in typischer Weise mit Tb. 1 hochimmunisirte Rind 48

hatte sich schon gegenüber den schweren Infectionen mit Tb. 18 und Tb. 25 (Rd-Tb. und H-Tb.), die im August und November 1902 im hiesigen Institut ausgeführt wurden, immun erwiesen, ehe es nach Darmstadt gesandt wurde. Von Herrn Ober-Med.-Rath Lorenz wurde an beiden Rindern zweimal ein Infectionsversuch ausgeführt. Rind 48 und Rind 30 wurden zunächst zusammen mit einem auf Tuberkulin nicht reagirenden Controlrind mit 0,1 Grm. Perlsuchtorgan an der linken Schulter subcutan inficirt. Rind 30 und Rind 48 zeigten nach der Infection keine Erscheinungen einer Localisirung auch nicht an der Infectionsstelle. Bei dem Controlrind entwickelte sich dagegen nach einer Incubationszeit von 10 Tagen eine allmählich an Umfang zunehmende strangförmige Verdickung. Das Gewicht des Rindes 30 war nach 10 Wochen um 70 Kg.[1]), das des Rindes 48 um 62 Kg. gestiegen. Eine am 14. V. 03 vorgenommene Tuberculinprüfung aller Rinder ergab bei Rind 48 nicht die geringste Reaction, bei Rind 30 eine sehr schwache, bei dem Controlrind dagegen eine ausserordentlich lebhafte Reaction. Das Controlrind wurde am 17. VI. 03 geschlachtet, nachdem eine Gewichtszunahme von im Ganzen 35 Kg. stattgefunden hatte. An der Infectionsstelle fand man einen 10 Cm. langen, 1 Cm. dicken, platten Strang, der im subcutanen Bindegewebe lag und zum Theil die Muskulatur durchsetzte. Das speckige Gewebe dieses Stranges erwies sich auf dem Durchschnitt durchsetzt von gelben Knoten. Die linke Axillardrüse war vergrössert und auf den rauhen Schnittflächen mit kleinen Herden durchsetzt. Das gleiche Bild bot die linke Bugdrüse. In den inneren Organen fanden sich Knoten in den vergrösserten Bronchialdrüsen und Mediastinaldrüsen, ein isolirter Tuberkel in der rechten Lunge, Schwellung der Drüsen an der Porta hepatis. (Tafel 6 des Anlageheftes.)

Am 5. VII. 03 wurden Rind 30 und 48 mit 0,00375 Grm. Tb. 18 (Rd-Tb.) von neuem subcutan inficirt. Ein auf Tuberculin nicht reagirendes Controlrind (No. II) erhielt in der gleichen Weise 0,0025 Grm. Tb. 18 subcutan. Diesmal entwickelten sich bei Rind 30 und 48 wallnussgrosse Infectionsknoten an der Einspritzungsstelle, die aber allmälich an Umfang wieder abnahmen und — wie ich gleich vorwegnehmen möchte — bei Rind 30 wieder vollkommen, bei Rind 48 fast vollständig verschwunden sind. Bei dem Controlrind nahm die Schwellung allmälich zu, auch stellte sich eine Vergrösserung der Bugdrüse ein. Das Controlrind reagirte am 6. VIII. 03 sehr stark auf Tuberculin, während Rind 30 auf 0,5 Ccm. nur sehr schwach (ebenso wie früher) und Rind 48 überhaupt nicht reagirte. Das Gewicht des Controlrindes II war bis zu dem Tage seiner Schlachtung (20. VIII. 08) um 15 Kg. im Ganzen gestiegen. Das Gewicht des Rindes 30 stieg bis zu dem Tage seiner Rückkehr nach Marburg (20. VIII. 02) um weitere 17 Kg., das des nicht trächtigen Rindes 48 sogar um 21 Kg., hatte sich also während des Darmstädter Aufenthaltes um im Ganzen 83 Kg. vermehrt. Rind 48 wurde in Marburg am 31. VIII. 03 mit 0,0025 Grm. Tb. 18 von Neuem intravenös inficirt und überstand diese schwere Infection mit vorübergehendem Gewichtsverlust bei geringer Fieberbewegung sehr rasch. Seit Mitte September ist es vollkommen gesund und in einem landwirth-

1) Rd 30 war tragend.

schaftlichen Betrieb untergebracht. Rind 30 überstand noch glatter eine Infection mit 0,001 Grm. Tb. 18 intravenös am 18. IX. 03, nachdem es am 6. IX. 03 gekalbt hatte. Das Kalb wird von seiner Mutter genährt und entwickelt sich sehr gut. Rind 30 selbst befindet sich in ausgezeichnetem Ernährungszustand. Das Darmstädter Controlrind II, getödtet am 29. VIII. 03 zeigte folgenden Sectionsbefund: An der Infectionsstelle fand sich ein 6 Cm. langer und etwa $^{3}/_{4}$ Cm. dicker Strang mit höckriger Oberfläche. Die rechte Bugdrüse ist vergrössert und besetzt mit stecknadelkopfgrossen Herden. In den inneren Organen fand sich nur am linken vorderen Pansentheile eine bohnengrosse Drüse mit höckriger Schnittfläche und grauen Knötchen.

In ähnlicher Weise wurden 2 von uns immunisirte Rinder durch Herrn Professor Schlegel in Freiburg auf ihre Widerstandsfähigkeit gegen experimentelle Infectionen geprüft (vergl. Tafel 7 und 8 des Anlageheftes).

Rind 14 hatte als Erstinfection eine intravenöse Einspritzung eines Milzstückchens von einem mit Rb-Tb. inficirten Meerschwein erhalten, eine Infection, welche starke Tuberculinüberempfindlichkeit und etwas Husten zur Folge hatte. Nachdem es sich erholt hatte, wurde es mit Tb. 1 immunisirt. Anfang Februar wurde es nach Freiburg transportirt, wo es kurz nach seiner Ankunft auf Tuberculin typisch reagirte.

Zusammen mit ihm wurde Rind 40 nach Freiburg gesandt, dessen Schicksale — unter Beigabe der Temperaturcurve z. Th. schon im Heft 5 der Beiträge mitgetheilt — am besten aus seinem Protokoll erkannt werden können. Auch dieses Rind reagirte in Freiburg typisch auf Tuberculin. Beide Thiere erhielten dann, zusammen mit einem auf Tuberculin nicht reagirenden Controlrinde (No. I), Perlsuchtorgan in die Blutbahn eingespritzt. Der Unterschied in den Folgen der Infection bei den Marburger Rindern im Vergleich zu dem Freiburger Controlrind I ergiebt ein Blick auf die Temperaturcurven. Bei dem Controlrind stellte sich eine sehr starke Tuberculinüberempfindlichkeit ein, die Empfindlichkeit der Rinder 14 und 40 gegen Tuberculin blieb unverändert. Wir möchten gleich hier vorwegnehmen, dass die Gewichtsverhältnisse bei allen Thieren dieser Freiburger Versuche für die Beurtheilung des Gesundheitszustandes derselben nicht in Betracht kommen können, da wegen eines Um- bezw. Neubaues des thierhygienischen Institutes der dortigen Universität die betr. Rinder zeitweise schlecht untergebracht waren. Das Controlrind I wurde, nachdem es sich von der ersten Infection erholt hatte, zusammen mit 2 neuen, nicht tuberculinempfindlichen Controlrindern und den Marburger Rindern 14 und 40 am 26. V. 03 mit 0,0005 Grm. Tb. 18 intravenös inficirt.

Es entwickelten sich bei allen Rindern an den Einspritzungsstellen Knoten, welche sich bei den Rindern 14 und 40 allmälich zurückbildeten, bei den anderen Thieren dagegen an Grösse zunahmen. Nach seiner Rückkehr nach Marburg mit Tuberculin geimpft, reagirte Rind 14; Rind 40 hatte seine frühere Tub.-Empfindlichkeit verloren.

Rind 14 wurde nun am 10. VIII. 03 zu diagnostischen Zwecken getödtet. Der Sectionsbefund (s. Protokoll des Rb 14) zeigt, dass sich nur einige Residuen der alten Erstinfection, welche mit Rb-Tb. ausgeführt war, vorfanden, dass dagegen die letzten Infectionen keine deutlichen

Spuren im Organismus zurückgelassen hatten (Tafel 7 des Anlageheftes).

Rind 40 erholte sich von den ungünstigen Freiburger Futter- und Unterbringungsverhältnissen in Marburg sehr rasch, wie ein Blick auf die Gewichtsnotizen zeigt. Zwei weitere Infectionen mit erheblich grösseren Dosen Tb. 18 überstand es ebenfalls glatt; es ist z. Z. in einem landwirthschaftlichen Betrieb untergebracht.

Das Controlrind I wurde am 25. September 1903, Controlrind II am 6. October 1903 und Controlrind III am 13. October 1903 getötet. (Sections-Befunde s. Tafel 8 des Anlageheftes.)

Während so von uns selbst schutzgeimpfte Rinder durch veterinärärztliche Autoritäten auf ihre Widerstandsfähigkeit gegen die künstliche Infection geprüft wurden, sind zur Zeit auf unsere Veranlassung Experimente in den Gang gesetzt zum Zweck der Immunitätsprüfung solcher Rinder, welche ausserhalb Marburgs streng nach der Methode schutzgeimpft sind, wie wir sie für die Praxis empfehlen. Solche Versuche werden vorgenommen durch Herrn Dr. Strelinger zu Sarvar in Ungarn; die Verwaltung der Erzherzog Friedrich'schen Güter zu Teschen, sowie Herrn Professor Hutyra in Budapest. Die Experimente von Professor Hutyra versprechen deshalb besonders bedeutungsvoll zu werden, weil durch ihn die verschiedensten Infectionsmethoden, namentlich auch Verfütterung rind-virulenter Tb. zur Prüfung der Immunität herangezogen werden. Soweit wir bis jetzt urtheilen können, bestätigen diese Versuche unsere Vermuthung, dass schon die für die Praxis von uns vorgeschriebene Schutzimpfung die Widerstandsfähigkeit des Rindes gegen künstliche Infectionen beträchtlich erhöht.

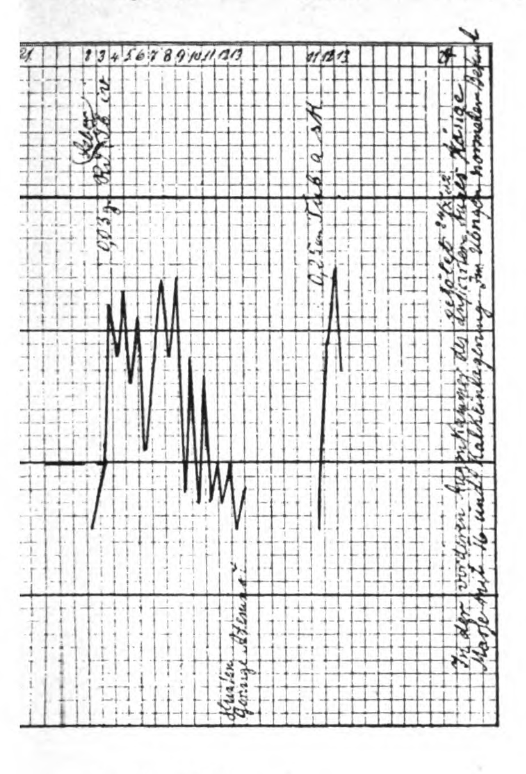
4. Immunisirungsversuche anderer Autoren.

Ist somit schon durch die vorstehend mitgetheilten Experimente, die z. Th. von uns selbst, z. Th. auf unsere Veranlassung von anderen angestellt wurden, zur Genüge bewiesen, dass in Bezug auf Leistungsfähigkeit und Zuverlässigkeit unser Schutzimpfungsverfahren getrost den bekannten Immunisirungsmethoden bei anderen bakteriellen Krankheiten an die Seite gestellt werden darf, so dürfte es doch nicht überflüssig sein, auch der Erfahrungen anderer Tuberculoseforscher auf diesem Gebiete zu gedenken.

Ich möchte hier zunächst eingehen auf die Immunisirungsergebnisse des bekannten Utrechter Veterinär-Professors Thomassen, welche mitgetheilt worden sind im Januar dieses Jahres im „Extrait du Recueil de Médecine Vétérinaire", 15. Januar 1903 unter dem Titel „L'immunisation des jeunes bovidés contre la tuberculose". Thomassen hat Kälbern von 4 Wochen und 5 Wochen solche Dosen von einer frischen Cultur menschlicher Tuberkelbacillen intravenös eingespritzt, welche die Normaldosis des Marburger Impfstoffes etwa um das Zehnfache übertreffen, und welche für ältere unter Umständen schon lebensgefährlich werden könnten.

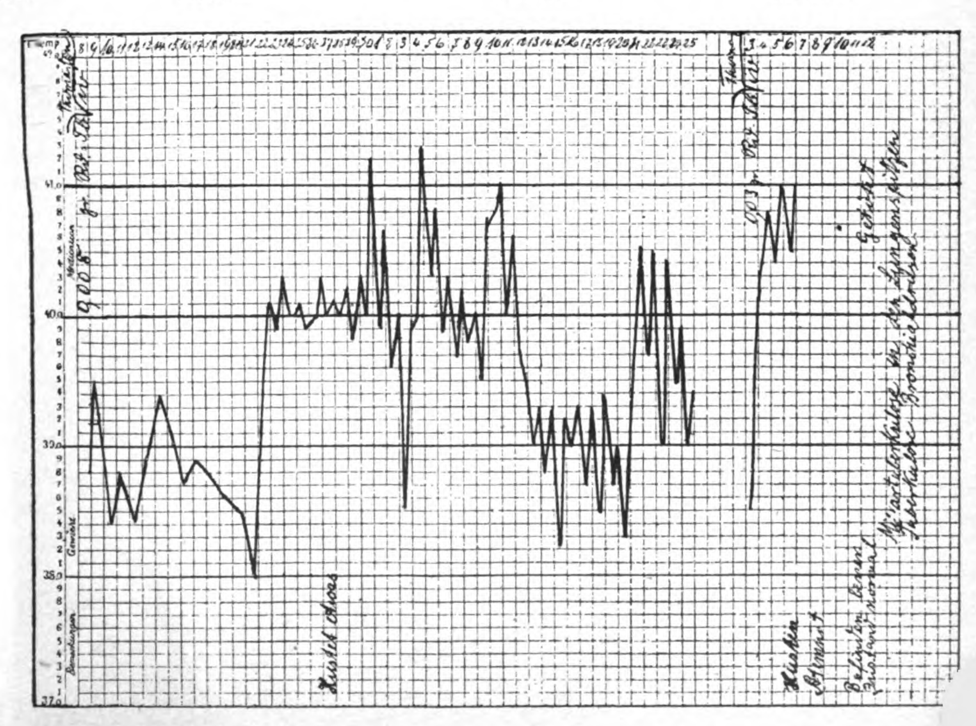
Unter No. I (vergl. nebenstehende Curventafel) berichtet er in seiner Veröffentlichung über ein Kalb von 4 Wochen, welches 0,03 Grm., unter No. III über ein 5 Wochen altes Kalb, welches 0,025 Grm. Tuberculose-

Septembre Octobre



Nr. Vw., 12 Tage alt.

1902 Septembre Octobre Novembre



cultur intravenös bekam, unter No. IV über ein Kalb, welches von einer tuberculösen Kuh abstammte und im Alter von 3 Wochen intraoculär geimpft wurde. Diese Kälber wurden nach mehr oder weniger ausgesprochenem Kranksein wieder ganz gesund, soweit das klinisch festgestellt werden konnte. Kalb I hatte aber bei der 8 Monate später erfolgten Section in den Lungenspitzen einige kleine verkäste Tuberkel mit positivem Bacillenbefund, und es ist sehr wahrscheinlich, dass diese Tuberkel auf die importirten menschlichen Tuberkelbacillen (Mſch.-Tb.) zurückzuführen sind. Kalb III zeigte bei der Tödtung nach $9^1/_2$ Monaten vollkommen verkalkte bacillenfreie Tuberkel; bei Kalb IV ging der inficirte Bulbus phthisisch zu Grunde und bei der $8^1/_2$ Monate später ausgeführten Section fanden sich Tuberkelbacillen in einer käsigen Masse, welche in der hinteren Augenkammer des etwa um die Hälfte verkleinerten Bulbus lag und mit Kalkpartikeln durchsetzt war; auch in einer retropharyngealen Lymphdrüse wurden Bacillen nachgewiesen.

Ein 8 Wochen altes Kalb (No. II) wurde intravenös inficirt mit einer Tuberkelbacillencultur, welche von Nocard aus dem Euter einer tuberculösen Kuh herausgezüchtet worden war. Es erhielt davon 0,03 Grm. und ging nach 20 Tagen an ausgedehnter Miliartuberculose der Lungen zu Grunde. Ein anderes 12 Tage altes Kalb (No. V) erhielt 0,008 Grm. von einer durch Nocard aus tuberculöser Rinderleber gewonnenen Cultur, wurde danach schwer krank und verfiel langsamem Siechthum. Es wurde 9 Wochen nach der Infection getödtet, nachdem es noch 9 Tage vorher eine grössere Dosis (0,03 Grm.) von der Lebercultur bekommen hatte. Die Section ergab Miliartuberculose der Lungen mit für Meerschweine virulenten Tuberkelbacillen und tuberculöse Bronchialdrüsen. Beide Rindertuberculoseculturen erwiesen sich demnach als virulent für Rinder, aber die Eutercultur war vielleicht stärker virulent als die Lebercultur.

Nach dem Verschwinden aller Krankheitserscheinungen bei den mit Mſch.-Tb. inficirten Kälbern No. I, III und IV wurden No. I mit 0,04 g Eutercultur, No. III zuerst mit 0,04 g Eutercultur und dann noch mehrere Monate später mit Lebercultur intravenös inficirt; nur bei Kalb No. IV hatte die Infection mit Rindertuberculosevirus vorübergehend Husten und Athemnoth zur Folge. No. I und III bekamen keinen Husten und verloren auch kaum die Fresslust.

Die oben citirten Sectionsbefunde bewiesen dann schliesslich, dass schon durch die einmalige Vorbehandlung mit menschlichen Tuberkelbacillen der Organismus sämmtlicher Kälber die Fähigkeit verloren hatte, mit Tuberkelbildung zu reagiren auf den Import von solchen Quantitäten eines Rindertuberculosevirus, welche bei Controlrindern in kurzer Zeit den Tod an Miliartuberculose herbeiführen.

Eine weitere ganz besonders werthvolle Bestätigung unserer schon vor 2 Jahren gemachten Angaben brachten vor kurzem Mittheilungen über Immunisirung gegen Tuberculose aus dem Berliner Koch'schen Institute durch Koch's Schüler Neufeld. Sie bringen zwar keine Versuchsprotokolle zum Beweis einer gelungenen Rinderimmunisirung — die durch Mittheilung der Protokolle geschilderten Versuche beziehen sich nur auf Ziegen und Esel — stimmen aber im Uebrigen mit den früher aus dem hiesigen Institut mitgetheilten Versuchsergebnissen derart über-

ein, dass es sich wohl erübrigt, noch weitere protokollarische Beweise für die *genügende experimentelle Begründung unseres Schutzimpfungsverfahrens* anzuführen.

Auf einen Gegenstand möchte ich aber noch zurückkommen, den ich bereits oben streifte. Ich erwähnte, dass man durch Vorbehandlung der Rinder mit Msch-Tb. nicht nur eine Immunität gegen Rd-Tb., sondern auch gegen H-Tb. erreicht, dass also eine wechselseitige Immunität besteht in dem Sinne, dass ein mit Rd-Tb. vorbehandeltes Individuum gegen Rd- und H-Tb. immun ist und dass umgekehrt ein mit Msch-Tb. immunisirtes Thier auch gegen die Infection mit Rd-Tb. und H-Tb. sich widerstandsfähiger erweist. Daher lag der Gedanke nahe, die Immunisirung der Rinder statt mit Msch-Tb. mit H-Tb. vorzunehmen. Es schien uns anfangs, als ob man mit den leichter resorptionsfähigen H-Tb. noch besser immunisiren könne, als mit den Säugethier-Tb. Indess stellte sich, zumal wenn wir die H-Tb. intravenös injicirten, heraus, dass unter dieser Vorbehandlung eine sehr starke und zugleich schwer berechenbare Ueberempfindlichkeit der Rinder gegen H-Tb. eintritt. Wir haben daher dieses Verfahren der Immunisirung als zu gefährlich und für die Praxis nicht anwendbar wieder verlassen. Den plötzlichen und unerwarteten Eintritt einer solchen Ueberempfindlichkeit demonstriren am besten die Protokolle der Rinder 59 und 49 (Tafel 8 des Anlageheftes); insbesondere das Protokoll von Rd 49 ist in dem Sinn des Eintritts einer enormen Ueberempfindlichkeit auch gegenüber der stets gleichen H-Tb.-Dosis sehr instructiv. Als wir noch einige wegen ihrer Vorgeschichte besonders werthvolle Thiere durch diese Behandlungsmethode verloren hatten, gaben wir die Experimente vorläufig auf. Wie diese auffallende Ueberempfindlichkeit zu erklären ist, können wir nicht mit Sicherheit sagen; vielleicht hängt sie zusammen mit einer leichteren Resorptionsfähigkeit des H-Tb.-Protoplasma, so dass in kürzerem Zeitraum von den intravenös injicierten H-Tb. lebenswichtige Organe viel intensiver angegriffen werden als nach der intravenösen Injection der gleichen Dosis Rd-Tb. und Msch-Tb. Für diese Interpretation spricht auch die Thatsache, dass wir mit den Tb. *Arloing* (22) ähnliche Erfahrungen gemacht haben wie mit den H-Tb.

5. Schema für die Schutzimpfungen in der landwirthschaftlichen Praxis.

A. Organisation des Schutzimpfungsverfahrens.

Für die Schutzimpfungen, die wir in der Praxis ausführen, benutzen wir ausschliesslich Msch-Tb. in Gestalt unserer seit Jahren studirten Cultur No. 1, welche im Heft 5 und Heft 6 der Beiträge in ihren Eigenschaften genau charakterisirt ist. — Die grosse Häufung der Impfstoffbestellungen einerseits, die zahlreichen experimentellen Arbeiten im hiesigen Institut anderseits zwangen uns, von der technischen Arbeit der Impfstoffdarstellung, Abwägung und Versendung die wissenschaftlichen Mitarbeiter am Institut zu entlasten und den Versand des Impfstoffs der hiesigen Firma Dr. *Siebert* und Dr. *Ziegenbein* zu übergeben. Die Prüfung des Impfstoffs (auf Reinheit, Virulenz etc.) findet aber nach wie vor in der wissenschaftlichen Abtheilung unseres Instituts statt.

Den abzusendenden Impfstoffdosen wird eine Gebrauchsanweisung beigegeben, welche früher schon in der Zeitschrift für Thiermedicin veröffentlicht ist. Wir lassen dieselbe hier noch einmal folgen wegen einiger redactioneller Abänderungen, welche dieselbe erfahren hat. Der sachliche Inhalt unserer Instruction für die Handhabung der Rinderimmunisirungen ist von da ab, wo wir unser Jennerisirungsverfahren in die landwirthschaftliche Praxis übertragen haben, unverändert geblieben.

Anweisung für die Ausführung der Tuberculose-Schutzimpfungen von Rindern.

I. Auswahl der zu impfenden Rinder.

Der Schutzimpfung sind in der Regel nur Thiere ohne äussere Krankheitserscheinungen im Alter von 3 Wochen bis zu 4 Monaten (bei der ersten Impfung) zu unterziehen. Bei gesunden Rindern in diesem Alter braucht es einer vor der Impfung vorzunehmenden Tuberculinprobe nicht und zwar auch dann nicht, wenn die Thiere einem notorisch an Tuberculose verseuchten Bestand angehören.

Ausnahmsweise können auch ältere Rinder und zwar solche im Alter von 4 Monaten bis zu 2 Jahren der Schutzimpfung unterworfen werden, jedoch nur dann, wenn die Thiere vollständig frei von Krankheitserscheinungen sind und wenn eine vorher vorzunehmende Tuberculinprobe vollständig reactionslos verläuft. Vor der Schutzimpfung sollen die Thiere zwei Tage im Stall gehalten werden, während welcher Zeit Morgens und Abends die Temperatur gemessen wird.

II. Nummerirung der geimpften Rinder.

Jedes geimpfte Rind wird durch eine laufende Nummer gekennzeichnet. Die Zeichnung hat derart zu erfolgen, dass sie deutlich ist, zu Irrthümern und Verwechslungen keinen Anlass geben kann, und während der ganzen Lebensdauer des betreffenden Thieres erhalten bleibt. (Ohrmarkenverfahren, Tätowirung etc.)

III. Protokollführung.

S. unter „Bedingungen für die Impfstoffabgabe etc.“ Punkt 3.

IV. Technik der Temperaturmessung.

Die Feststellung der Körpertemperatur geschieht mit einem Maximalthermometer, welches vollständig in den After versenkt werden kann. Vor der Einführung des Thermometers sind nöthigenfalls feste Kothmassen aus dem unteren Mastdarmende zu entfernen.

Um den Hals des am oberen Ende des Thermometers vorhandenen Knopfes befestige man ein ca. 30 Cm. langes dünnes Band, an dessen anderem Ende eine Klemme (Thermometer-Fixateur) angebracht ist. Nach Einführung des Thermometers setze man diese Klemme auf die Schwanzhaare des Rindes und zwar in der Gegend der Schwanzwurzel auf. Das Thermometer bleibt etwa 4 Minuten liegen. Zum Zweck der Zeitersparniss legt man gleich einer grösseren Zahl von Rindern (etwa 6) die Thermometer hintereinander ein. Nach Einführung des letzten

Thermometers pflegt es dann zur Herausnahme des ersten Zeit zu sein, den man nach Ablesen der Temperatur und Herunterschleudern der Quecksilbersäule dem 7. Rind einlegt, worauf man den 2. Thermometer herausnimmt, dem 8. Rind einführt u. s. w. Es gelingt auf diese Weise, die Temperatur von 50 Rindern in $1^1/_2$ bis 2 Stunden einwandsfrei festzustellen.

V. Der Impfstoff.

Der Impfstoff besteht aus lebenden Tuberkelbacillen, welche im Marburger Institut für experimentelle Therapie in ihrer Wirkung auf Rinder genau geprüft sind. Die Tuberkelbacillen sind in Trockenform übergeführt, ohne ihre Lebensfähigkeit eingebüsst zu haben. Diese Trocken-Tuberkelbacillen (Trocken-Tb.) bleiben in geschlossenen Glasröhren während einer Zeitdauer von 30 Tagen in ihrer Wirkung auf Rinder unbeeinträchtigt. Wenn daher eine Glasröhre mit Tb. beispielsweise das Datum „1. VII. 02“ trägt, so kann der Inhalt bis zum 1. VIII. 02 zur Rinderimmunisirung unbedenklich benutzt werden. Nach längerer Zeit als nach 30 Tagen ist der Immunisirungswerth des Inhalts zwar nicht aufgehoben, aber doch soweit verringert, dass die im Folgenden angegebene Dosirung auf ihn nicht mehr Anwendung findet.

VI. Dosirung des Impfstoffs.

Zur Erstimpfung ist anzuwenden je 1 I.-E. pro Kalb, für die Zweitimpfung, welche frühestens 12 Wochen nach der Erstimpfung stattfinden soll, je 5 I.-E. — Die Dosis von 1 I.-E. ist in der Regel in 0,004 Grm. Trocken-Tb., die für die Zweitimpfung anzuwendende Dosis von 5 I.-E. also in 0,02 Grm. Trocken-Tb. enthalten.

Ist in dem Röhrchen nun die für die Erstimpfung von 20 Rindern erforderliche Quantität vorhanden, so trägt das Glasröhrchen den Vermerk 20 I.-E. (Immunisirungs - Einheiten). Um jeder Zeit die Gewinnungsweise der zur Versendung gelangten Tb. controliren zu können, trägt jedes Röhrchen ausserdem eine in römischen Zahlen fortlaufende Operationsnummer:

Op.-Nr. I. 20 I.-E. 1. VII. 02.

Dieses Etikett ist demnach zu lesen: Trocken-Tb., welche in dem Marburger Präparatenverzeichniss die Operationsnummer I haben, enthalten am Tage der Ausgabe, also am 1. VII. 02, 20 I.-E. und behalten diesen Wert bis zum I. VIII. 02.

Zum Zweck der Einspritzung wird der Impfstoff in frisch aufgekochter und hinterher wieder abgekühlter 1 proc. Kochsalzlösung gleichmässig vertheilt, was nach folgender Vorschrift geschieht.

Der ganze Röhrcheninhalt wird in einer Reibschale mit dem Pistill zunächst in trockenem Zustand zerkleinert und nach Zusatz von 2 bis 3 Ccm. Kochsalzlösung zu einer gleichmässigen Emulsion verrieben. Diese Emulsion wird in einen 50 Ccm. fassenden Messcylinder gegossen. Hierauf werden etwaige in der Reibschale zurückgebliebene Reste der Emulsion von Neuem fein zerrieben, in Kochsalzlösung aufgeschwemmt und in den Messcylinder gegossen. Die Flüssigkeitsmenge im Messcylinder wird dann auf 30 Ccm. aufgefüllt und der gesammte Inhalt des Messcylinders in eine sterilisirte, 100 Ccm. fassende Flasche mit weitem

Hals umgegossen. Die Reste der Emulsion in dem Messcylinder werden schliesslich mit 10 Ccm. Kochsalzlösung aufgenommen und den 30 Ccm. Tb.-Emulsion in der Flasche zugefügt. Die Flasche enthält dann den zur Injection fertigen Impfstoff, von welchem 2 Ccm. die für die Erstimpfung eines Rindes anzuwendende Immunisirungsdosis enthalten, wenn in den Röhrchen 20 I.-E. vorhanden waren. Die Dosis für die Zweitimpfung wäre in diesem Fall in 10 Ccm. enthalten.

VII. Instrumentenkasten.

Zur Ausführung der Impfungen in der landwirthschaftlichen Praxis empfiehlt sich die Benutzung eines von der Firma W. Holzhauer in Marburg zusammengestellten Instrumentenkastens. Derselbe enthält:

a) 2 Flaschen zu je 100 Ccm. aus gefärbtem Glas für den Impfstoff;
b) 1 Flasche mit Lysol;
c) 1 Flasche mit Spiritus;
d) 1 Erlenmeyer'sches Kölbchen (für 1 proc. Kochsalzlösung);
e) 1 Reibschale mit Pistill;
f) 1 Messcylinder zu 50 Ccm.;
g) 1 Messcylinder zu 10 Ccm.;
h) 1 Schale zur Aufnahme desinficirender Flüssigkeiten;
i) 6 Thermometer mit den zugehörigen Fixateuren und Bändern (Preis 10,50 Mk., pro Stück 1,75 Mk.);
k) 2 Impfspritzen mit je 2 starken Canülen (Preis 11 Mk.);
l) 1 kleine Handwage mit Gewichtssatz;
m) 1 Spiritusbrenner mit Deckel;
n) Sterilisirte Watte;
o) 1 zwischen Deckel und Kasten eingeschalteter Drahtkorb.

Der ganze Kasten ist mit einem Segeltuchüberzuge und einem ledernen Halter versehen. Am Deckel befinden sich 4 verschiebbare Füsse, auf welchen der vom Kasten abgehobene Deckel wie ein Kochtopf aufgerichtet und als Desinfectionsapparat benutzt werden kann. Zu diesem Zweck wird der in dem Kasten befindliche Drahtkorb mit den zu desinficirenden Gefässen und Instrumenten beschickt und in den mit 2 proc. Lysollösung zur Hälfte gefüllten Topf eingelassen. Man stellt dann den Spiritusbrenner unter den Topf, zündet ihn an und erhitzt die Desinfectionsflüssigkeit so lange, bis sie eben zu sieden anfängt. Danach wird die Spiritusflamme durch Aufsetzen des beigegebenen Deckels ausgelöscht. — Der Preis des completen Kastens beträgt 85 Mk. Der Kasten kann auch ohne Thermometer und Impfspritzen bezogen werden. Der Preis verringert sich dann auf 63,50 Mk.

VIII. Ausführung der intravenösen Einspritzung.

Zur Ausführung der Schutzimpfung benutzt man am besten eine 5 Ccm. fassende Asbeststempelspritze, welche vor dem Gebrauch durch mehrmaliges Ausspritzen mit 2 proc. Lysollösung und hierauf durch wiederholtes Nachspülen mit Kochsalz zu reinigen ist. Die auf die Spritze aufgesetzte Canüle ist äusserlich ebenfalls mit Lysollösung abzureiben. Hierauf saugt man eine I.-E. von der fertigen Tb.-Emulsion ein: Luftblasen in der Spritze sind vor der Einspritzung über der sub h

genannten Schale auszublasen, wobei darauf zu achten ist, dass mitausfliessende Tropfen der Emulsion nicht auf den Boden des Stalles, sondern in die Schale fallen. Die mit dem Impfstoff gefüllte Spritze wird bis zu dem Zeitpunkt der Einspritzung auf die schon mehrfach erwähnte Schale gelegt, ebenso die nunmehr von der Spritze abzunehmende Canüle.

Der Impfstoff wird in die linke Vena jugularis eingespritzt. Es empfiehlt sich, die Einspritzung, wenn irgend möglich, an dem Standort des Thieres selbst vorzunehmen, um eine unnöthige Beunruhigung der Rinder zu vermeiden. Nach Abwaschen der linken Halsseite mit 2proc. Lysollösung bringt der Operateur durch Zusammendrücken mit dem Daumen der linken Hand das Blut in der Vena jugularis zum Stehen, was sich durch eine deutliche, wurstförmige, beim Fingerdruck fluctuirende Schwellung bemerkbar macht. Nun nimmt der Operateur die Canüle von der in leicht erreichbarer Nähe bereitgestellten Schale mit der rechten Hand (während seine linke Hand ununterbrochen die Vena jugularis zugedrückt hält) und sticht sie dicht oberhalb des comprimirenden Daumens der linken Hand in einem Winkel von etwa 45° schräg von unten nach oben in die Vene ein. An dem Ausfliessen eines gleichmässigen kräftigen Blutstroms aus dem Lumen der Canüle erkennt man, dass sie sich in der Vene befindet. Tritt kein Blut aus, so ist die Vene noch nicht angestochen. Ohne die Canüle wieder ganz herauszuziehen, sticht man dann von Neuem in die fluctuirende Anschwellung hinein. Sobald das Blut reichlich ausfliesst, hört die linke Hand mit dem Zusammendrücken der Vene auf und hält jetzt die Canüle fest, während die rechte Hand die Spritze von der Schale aufnimmt, sie auf die Canüle gut schliessend aufsetzt und den Impfstoff langsam und gleichmässig in die Vene hineindrückt. Nach vollständiger Entleerung der Spritze drückt man mit dem Daumen der linken Hand die Haut an der Einstichstelle zusammen, worauf nach dem Herausziehen der auf der Spritze befestigten Canüle die Blutung in der Regel sofort zum Stehen kommt.

Die Injectionsstelle wird dann mit 2proc. Lysollösung abgerieben, womit der Impfact beendet ist.

Die wichtigste Aenderung, welche die Anweisung gegen die frühere enthält, ist die Angabe über das zur Schutzimpfung geeignetste Alter. Während wir ursprünglich Rinder bis zu $1\frac{1}{2}$ und 2 Jahren impften, enthält schon die Anweisung in Johne's Zeitschrift die Bestimmung, dass nur bis 12 Monate alte Thiere zu impfen sind. Wie aus unserer jetzigen Anweisung (Absatz 1) hervorgeht, sind wir nunmehr auf Milchkälber zurückgegangen, also Kälber im Alter von 3 Wochen bis zu 3 Monaten.

Zur Erklärung dieser Abänderung muss ich etwas näher auf die Erfahrungen eingehen, welche wir bisher über die nach den Schutzimpfungen auftretenden Folgeerscheinungen machten. In vielen Fällen haben wir nach der von uns vorgeschriebenen Erstinfection mit 0,004 Grm. Vac.-Tb. nicht die geringste Gesundheitsstörung nach der Impfung gesehen. Manchmal aber, und zwar namentlich bei älteren Thieren, welche in ihrer Saugperiode mit nicht sterilisirter Milch ernährt waren also einer in-

fantilen, intestinalen Infection ausgesetzt gewesen waren, stellte sich lebhaftes, über viele Tage hinziehendes Fieber, verbunden mit allgemeinen Krankheitserscheinungen, Husten, verminderter Fresslust etc. ein. In einigen Fällen traten sogar die unzweideutigen Anzeichen einer pneumonischen Affection der Lungen auf. Diese Erfahrungen veranlassten uns, zur Schutzimpfung möglichst junge Thiere auszusuchen, weil zu erwarten war, dass diese Thiere, wenn sie auch vielleicht schon inficirt sind, doch nicht einen Grad der Ueberempfindlichkeit erreicht haben, der die Anwendung der Schutzimpfung bedenklich macht. In der That haben wir nach der Schutzimpfung ganz junger, in den ersten Lebenswochen stehender Kälber auch in inficirten Stallungen in der Regel keine üblen Folgeerscheinungen der Schutzimpfung gesehen. Unsere diesbezüglichen Institutserfahrungen wurden bestätigt durch die uns aus der Praxis zugehenden Mittheilungen, insbesondere durch Versuche auf mecklenburgischen Gütern, wo die Zahl der auf die Schutzimpfung folgenden Reactionen schrittweise mit dem Alter der Thiere zunahm, und ausserdem auf denjenigen Gütern durchaus fehlte, wo man durch Aufzucht der Kälber mit Tb.-freier Milch die Gefahr einer Fütterungsinfection mit Erfolg zu vermeiden gesucht hatte (vergl. S. 100 und Tafel 9 bis 9k des Anlageheftes). Die Folgeerscheinungen der Schutzimpfung bei den Rindern haben uns von verschiedenen Gesichtspunkten aus interessirt. Wer die bisherigen Publicationen aus dem hiesigen Institut über die Schutzimpfung der Rinder aufmerksam verfolgt hat, wird bemerkt haben, dass wir von dem früheren Vorschlag, nur auf Tuberculin nicht reagirende Rinder zur Schutzimpfung heranzuziehen, zurückgekommen sind, und zwar zunächst mit der Begründung, dass die nach der Schutzimpfung folgende Reaction ebenso sichere diagnostische Schlüsse auf Freisein von Tuberculose oder Tuberculoseverdächtigkeit zulässt, wie die Ergebnisse diagnostischer Tuberculinimpfungen. Es geht ja auch schon aus einer einfachen Berücksichtigung der in den Vac.-Tb. enthaltenen Giftmenge und aus der Thatsache, dass diese Giftquantität von der Blutbahn aus stärker wirksam ist, als das subcutan applicirte Tuberculin, hervor, dass bis zu einem gewissen Grade die Impfstoffreaction der Tuberculinreaction gleichzusetzen ist. In der That haben wir auch in vergleichenden Versuchen feststellen können, dass einer positiven Tuberculinreaction meist auch eine entsprechende Impfstoffreaction entspricht. Genauere Analysen dieser letzteren haben uns aber gezeigt, dass sie weder qualitativ noch quantitativ der Tuberculinwirkung gleichzusetzen ist.

Wir konnten nämlich deutliche Impfstoffreactionen auch in solchen Fällen feststellen, in denen sich noch keine Herde im Körper gebildet hatten, in Fällen also, bei denen in der Regel die übliche Tuberculindosis ein negatives Ergebniss liefert; immer aber handelte es sich dann um solche Fälle — und das ist für die Beurtheilung des Werthes der Reaction besonders bedeutungsvoll —, wo wir nach unseren epizootischen Erfahrungen berechtigten Grund zu der Annahme einer bereits stattgefundenen Tb.-Infection hatten. Wir sind demnach der Meinung, dass uns die Reactionen nach der Schutzimpfung nicht nur die Fälle anzeigen, in denen die tuberculöse Infection sich schon in Tuberculoseherden manifestirt, sondern auch die in die „Incubationszeit“ zwischen der Infection und der be-

ginnenden **Herderkrankung** fallenden Stadien des Infectionsprocesses erkennen lassen. Der Unterschied in der **Tb.-Ueberempfindlichkeit** im Vergleich zu der **Tub.(Tuberculin)-Ueberempfindlichkeit** wird übrigens verständlich sein, wenn man berücksichtigt, dass mit unserem Impfstoff lebendes und vermehrungsfähiges Material in die Blutbahn des Rindes eingeführt wird, während bei der Tuberculinprüfung nicht vermehrungsfähiges Gift in das Unterhautzellgewebe gelangt. Der Tb.-Ueberempfindlichkeit kommt auch eine gewisse **prognostische** Bedeutung zu. Wir haben erfahren, dass die Empfindlichkeit gegenüber intravenös injicirten Tb. in der Regel um so grösser ist, je längere Zeit nach der Infection verstrich, dass also die Wahrscheinlichkeit, es in solchen Fällen mit einem schon manifest gewordenen tuberculösen Process zu thun zu haben, sehr gross ist. Wir sind gegenwärtig zu der Ueberzeugung gelangt, dass in vielen Fällen mit positiver Impfstoffreaction die Schutzimpfung eine heilsame Wirkung haben wird, ähnlich wie die **Pasteur**'sche Wuth-Schutzimpfung auch noch nach erfolgter Infection heilsam sein kann. In den Fällen aber, in welchen schon eine Manifestirung des tuberculösen Processes eingetreten ist, was durch excessive Tb.-Ueberempfindlichkeit angezeigt wird, möchten wir vorläufig die Prognose zweifelhaft lassen. Die Beobachtung und Registrirung der auf die Schutzimpfung folgenden Reaction ist danach für die Beurtheilung des Werthes und des Erfolges unserer Schutzimpfungsmethode von erheblicher Bedeutung.

Aus diesem Grunde, sowie zur Sammlung praktisch wichtiger statistischer Daten, und insbesondere auch um unsere Erfahrungen über die Bedeutung der Impfstoffreaction zu ergänzen und zu erweitern, haben wir bisher die Abgabe des Impfstoffs von gewissen Bedingungen, die sich auf Protokollführung, Uebersendung von Temperaturcurven etc. bezogen, abhängig gemacht. Nachdem der Impfstoff zum Verkauf freigegeben ist, werden wir von dem Verlangen der unweigerlichen Befolgung dieser Bedingungen absehen müssen und uns begnügen mit der Uebersendung der Protokolle derjenigen Impfärzte, welche bisher uns auf Grund persönlicher Verabredung wirksam unterstützt haben. Da aber diese „**Bedingungen**“, welche früher von uns schriftlich fixirt waren, auch für andere Impfärzte werthvolle Fingerzeige über die beste Art der Protokollführung über die geimpften Rinder enthalten, fügen wir sie hier noch einmal bei.

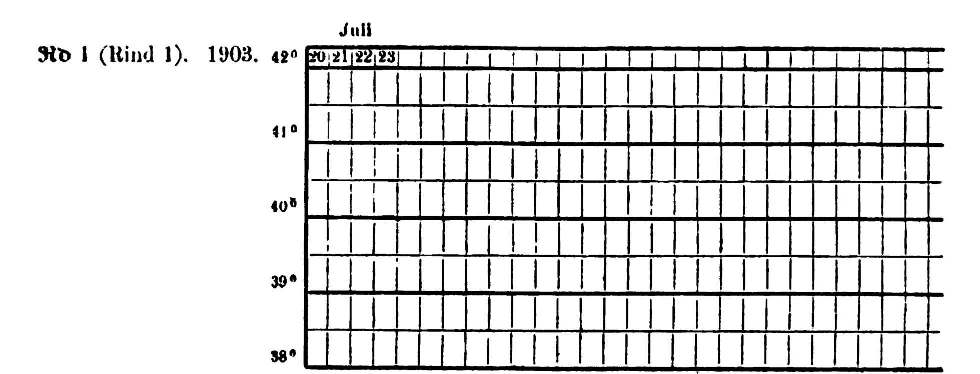
Bedingungen für die Impfstoffabgabe zu schematischen Schutzimpfungen von Rindern gegen Tuberculose.

1. Der Impfstoff wird geliefert durch die Firma „Dr. **Siebert** und Dr. **Ziegenbein** in **Marburg** a. d. **Lahn**.“

2. Seitens dieser Firma wird der Impfstoff abgegeben in Füllungen zu 5 I.-E. und zu 20 J.-E. Der Preis beträgt für die Füllungen zu 5 I.-E. vorläufig 40 Pfennig pro I.-E., für die Füllungen zu 20 I.-E. vorläufig 25 Pfennig pro I.-E. Die gewünschte Art der Abfüllung ist bei der Bestellung anzugeben.

3. Die Impfstoffempfänger verpflichten sich zur Führung und Einlieferung folgender Protokolle:

   a) **Temperaturcurventabellen**: Die Temperaturmessungen werden registrirt durch Curvenzeichnung in einer nach folgendem Schema eingerichteten Temperaturtabelle:



Die Formulare für die Einzeichnung der Temperaturcurven sind erhältlich bei dem Lithographen Meder in Marburg, Judengasse, zum Preise von:

38 Mk. für 1000 m 22 „ „ 500 m 12 „ „ 250 m 5 „ „ 100 m 3 „ „ 50 m 2 „ „ 25 m	1 m Curvenschema reicht für die Registrirung der Messungen von ca. 10 Rindern aus.

Es sind unter allen Umständen auszuführen Messungen je zweimal an den beiden der Schutzimpfung vorausgehenden Tagen, zweimal am Impftage und je zweimal an den auf den Impftag folgenden Tagen. Die Messungen sind nach der Impfung so lange fortzusetzen, bis die Temperatur zur Norm zurückgekehrt ist und sich keinerlei Störungen des Allgemeinbefindens zeigen: die Messungen sind auf alle Fälle 5—7 Tage lang nach der Impfung fortzusetzen. — Eine Gewichtsbestimmung soll, wenn möglich, alle 14 Tage erfolgen.

Die Temperaturtabellen sind jedesmal nach Beendigung der auf eine Erst- bezw. Zweitimpfung folgenden Temperaturmessungen an die „Experimentelle Abtheilung des hygienischen Instituts in Marburg-Lahn“ einzusenden.

In dem Curvenschema soll, abgesehen von der Temperaturcurve, am Tage der Impfung die Dosirung (Zahl der injicirten I.-E.), die Operations-Nummer, sowie die Applicationsweise des Impfstoffs angegeben werden. Am Fuss des Schema sind zutreffendenfalls an den entsprechenden Tagen Notizen über ev. sich einstellenden Husten, Appetitverlust und sonstige allgemeine Krankheitserscheinungen anzubringen. Ebendort ist das Gewicht der Impflingo an den betr. Tagen zu vermerken.

b) Sammellisten: Schemata für die Sammellisten sind erhältlich durch die Universitätsdruckerei von Carl Gleiser in Marburg a. d. Lahn

25 Bogen für Mk. 2,50 50 „ „ „ 4,— 75 „ „ „ 6.— 100 „ „ „ 7,50 postfrei.	1 Bogen reicht für die Eintragung von 4—5 Rindern aus.

A.	B.	C.	D.					E.			F.				G.		H.	I.
Laufende Marburger Nummer	Laufende Nummer d. Impfarztes	Zucht-, Herdbuch- oder Markirungs-Nummer	Nationale					Art der Aufzucht			Schutz-Impfungen				Tuberculin-Prüfungen		Gewichtsverhältnisse	Besondere Bemerkungen
			I.	II. Stand-Ort des Impflings		III.	IV.	I.	II. künstlich		I.	II.	III.	IV.	I.	II.		
			Besitzer	a. am Tage der Geburt	b. am Tage der Erstimpfung	Rasse	Geschlecht	Natürlich (Saugkalb)	a. m. nicht sterilisirter Milch	b. mit sterilisirter Milch	Operat. No. des Impfstoffes	Dosis in Gramm bezw. Ccm	Datum und Art der Impfung	Grad der Reaction	Datum	Grad der Reaction		

Die Schemata zeigen nebenstehende Form.

Anweisung für die Führung der Sammellisten: Die Rubrik A lässt der Impfarzt unausgefüllt. Rubrik B enthält die Nummern seiner Impflinge in fortlaufender Reihe. Rubrik C ist nur zutreffendenfalls auszufüllen. Rubrik D ist ohne Weiteres verständlich. Unter E ist die zutreffende Rubrik durch einen Strich (|) zu kennzeichnen. In Rubrik F IV ist der Grad der auf die Schutzimpfung folgenden Reaction durch die Zeichen: 0 bezw. I, bezw. II, bezw. III zu bezeichnen. Dabei bedeutet:

0 = Ausbleiben jeder Reaction,
I = Kurze Fieberreaction,
II = 2—4 Tage anhaltende Fieberreaction,
III = 5—8 Tage anhaltende Reaction, verbunden mit anderweitigen Krankheitserscheinungen (Husten, Gewichtsverlust, Verminderung der Fresslust, Diarrhoe etc.).

In der gleichen Weise ist der Grad der auf eine spätere Tuberculinprüfung folgenden Reaction zu kennzeichnen (Rubrik G). In Rubrik H ist bei den Gewichtsangaben stets das betr. Datum hinzuzufügen.

Die Uebersendung der Listen erfolgt, sobald die Messungen von ca. 100 schutzgeimpften Rindern beendet sind.

c) Allgemeiner Bericht: Der allgemeine Bericht über die Art der Unterbringung der schutzgeimpften Rinder, die stallhygienischen Verhältnisse, das bisherige Vorkommen von Perlsucht unter den Rindern der Herde, die ev. frühere Anwendung und den Erfolg anderweitiger Tuberculosetilgungsverfahren etc. soll mit den Sammellisten übersandt werden.

4. Für die technisch einwandsfreie Ausführung der Schutzimpfungen und damit für den ohne Impfschäden erreichbaren Impferfolg haben die Viehbesitzer Sorge zu tragen. Die Firma Dr. Siebert und Dr. Ziegenbein kann dafür eine Verantwortung nicht übernehmen.

Die vorstehenden Bedingungen werden auch jetzt noch auf mehreren grossen Gütern gewissenhaft innegehalten. Für kleinere landwirthschaftliche Betriebe haben wir aber nach mehreren Richtungen erleichterte Abgabebedingungen concediren müssen. Als Beispiel dafür mag der nachstehende Erlass des Grossherzoglich hessischen Ministeriums des Innern vom 16. November 1903 dienen:

Abschrift!

Darmstadt, am 16. November 1903.

Betreffend: **Die Immunisirung des Rindviehs gegen Tuberkulose.**

Das Grossherzogliche Ministerium des Innern
Abtheilung für öffentliche Gesundheitspflege.

An die Grossherzoglichen Kreisveterinärämter.

Nachdem auf das Ausschreiben Grossherzoglichen Ministeriums des Innern vom 19. August l. Js. zu No. M. d. J. 26218 Anmeldungen von Landwirthen bereits in grösserer Zahl eingelaufen sind und da, wie uns bekannt geworden ist, noch weitere Anmeldungen bevorstehen, hat wegen der demnächst auszuführenden Impfungen eine mündliche Besprechung zwischen dem Wirklichen Geheimen Rath Professor Dr. v. Behring in Marburg und unserem Referenten stattgefunden. Dabei hat Herr v. Behring für die Anwendung seines Verfahrens folgenden Grundsätzen zugestimmt:

1. Die Schutzimpfung besteht in der intravenösen Einspritzung einer Immunisirungseinheit Tuberkelkeime (vom Menschen) in steriler physiologischer Kochsalzlösung zerrieben, und in einer 3 Monate später vorzunehmenden intravenösen Einspritzung von fünf Immunisirungseinheiten derselben Keime.

2. Die fraglichen Tuberkelkeime können in Gläschen zu 5 und zu 20 Immunisirungseinheiten bezogen werden.

3. Der Schutzimpfung sind in der Regel nur Thiere ohne äussere Krankheitserscheinungen im Alter von 3 Wochen bis 4 Monaten (bei der ersten Einspritzung) zu unterwerfen. Bei gesunden Rindern in diesem Alter braucht ès einer vor der Schutzimpfung vorzunehmenden Tuberkulinprobe nicht, und zwar auch dann nicht, wenn die Thiere einem notorisch an Tuberkulose verseuchten Bestand angehören.

4. Ausnahmsweise können auch ältere Rinder, und zwar solche im Alter von 4 Monaten bis zu 2 Jahren der Schutzimpfung unterworfen werden, jedoch nur dann, wenn die Thiere vollständig frei von Krankheitserscheinungen sind und wenn eine vorher vorzunehmende Tuberkulinprobe vollständig reactionslos verläuft.

5. Die Impfthiere sind 2 Tage vor und 14 Tage nach der Impfung im Stalle zu halten.

6. In allen Fällen, in denen die Besitzer mit dem Messen der Mastdarmtemperatur umgehen können, sind dieselben anzuhalten, zwei Tage vor der Impfung je zweimal (Morgens und Abends) und am Morgen des Impftags einmal bei jedem Impfthiere die Temperatur zu messen und zu notiren. Dasselbe hat nach der Impfung noch einmal Abends und dann an den folgenden fünf Tagen je einmal zu geschehen. Zeigen die Thiere nach dieser Zeit noch Temperaturen über 39,2 ° C., so sind die Messungen bei diesen Thieren so lange fortzusetzen, bis die Temperatur bei ihnen auf 39,2 ° C. herabgegangen ist.

7. Bei Thieren, welche bei der ersten Einspritzung das Alter von 4 Monaten nicht überschritten haben, kann von den Temperaturmessungen abgesehen werden, wenn sich derselben Schwierigkeiten entgegenstellen. Bei Thieren jedoch, die bei der ersten Einspritzung das Alter von 4 Monaten überschritten haben, sind die Temperaturmessungen stets in der in Ziffer 6 angegebenen Weise vorzunehmen. Auch bei Impfungen in verseuchten Beständen sollen die beschriebenen Messungen, wenn irgend thunlich, immer vorgenommen werden.

8. Die Impfthiere sind, wenn es ohne besondere Schwierigkeiten geschehen kann, alle 14 Tage auf einer Viehwage zu wiegen.

9. Ueber die erfolgten Temperaturmessungen und Wägungen haben die Besitzer Aufzeichnungen zu machen. Diejenigen über die Messungen wollen Sie nach Ablauf der für diese vorgeschriebenen Zeit, diejenigen über die Wägungen aber nach 3 Monaten einfordern. Das Ergebnis der Temperaturmessungen ist für jeden Impfling in die Ihnen zu diesem Zweck zugehenden Tabellenformulare als Temperaturkurve in doppelter Ausfertigung einzutragen. Je eine dieser Tabellen ist alsbald an unseren Referenten und an die experimentelle Abtheilung des hygienischen Instituts zu Marburg a. d. Lahn einzusenden.

10. Die geimpften Thiere sind durchweg dauernd zu kennzeichnen. Diejenigen Thiere, an denen Temperaturmessungen und Wägungen vorgenommen werden, sind ausserdem mit einer Nummer zu versehen.

Die Art der Kennzeichnung und Nummerirung überlassen wir Ihrer Wahl.

11. Soweit Sie nicht bereits Kenntniss von den erfolgten Anmeldungen zur Impfung haben, wollen Sie sich dieserhalb mit Grossherzoglichem Kreisamt ins Benehmen setzen. Hierauf wollen Sie, sobald Sie sich durch entsprechende Anfrage bei den Besitzern über das Alter und den Gesundheitszustand der zu impfenden Thiere verständigt haben, unserem Referenten Mittheilung über die Zahl derjenigen Thiere machen, welche nach den im Vorhergehenden enthaltenen Bedingungen der Impfung unterzogen werden können. Die Angaben sind für jeden Ort besonders zu machen.

12. Die zur Impfung erforderlichen Impfstoffe und sonstigen Utensilien werden von uns beschafft und Ihnen nebst einer genauen Gebrauchsanweisung geliefert werden.

Wir werden Sorge tragen, dass der erstmalig von Ihnen auszuführenden Impfung unser Referent oder ein anderer von uns Beauftragter beiwohnt.

Folgt Unterschrift.

B) Erfahrungen bei der Ausführung der Schutzimpfungen in der Praxis.

Unsere ersten Versuche der Uebertragung unserer Schutzimpfungsmethode in die landwirthschaftliche Praxis wurden in der Umgebung Marburgs z. Th. von uns selbst, z. Th. von den Kreisthierärzten der benachbarten Kreise ausgeführt; diese Versuche sollten im Wesentlichen

den Charakter von orientirenden Vorversuchen haben. Später bot sich durch die Meierei Bolle in Berlin Gelegenheit, das Impfverfahren an einer Anzahl Rinder anzuwenden, welche im hiesigen Institut immunisirt wurden und seitdem unter den natürlichen landwirthschaftlichen Bedingungen gehalten werden. Gelegenheit zu grösserer Ausdehnung unserer Versuche boten uns sodann die Güter des Prinzen Ludwig von Bayern zu Sarvar in Ungarn, ferner (durch Vermittelung des Grafen Schwerin-Göhren) eine Anzahl mecklenburgischer Güter, endlich die Güter des Erzherzog Friedrich von Oestreich in Teschen und mehrere ungarische Güter in der Nähe von Budapest.

In kleinerem Umfange wurden Versuche ausgeführt in Sondershausen, Giessen und in Wien. Im Ganzen besitzen wir jetzt genau geführte Impfprotokolle von ca. 1000 Rindern, die theils einer Erstimpfung, theils einer Erst- und Zweitimpfung unterzogen worden.

Im Folgenden soll über die Erfahrungen berichtet werden, welche bei der Ausführung der Impfungen von uns selbst und von den uns unterstützenden Impfärzten gemacht wurden. Bereits die orientirenden Vorversuche in der Umgebung Marburg's bestätigten die durch unsere Laboratoriumsversuche gewonnene Erfahrung, dass sich erhebliche Schwierigkeiten der Einführung des Verfahrens in die Praxis nicht entgegenstellen. Die technischen Schwierigkeiten waren ausserordentlich gering und selbst unter den ungünstigsten Bedingungen (enge, schlecht beleuchtete Stallungen, Unreinlichkeit im Stall etc.) leicht zu überwinden. Auch zeigte sich schon in diesen Vorversuchen, dass das Verfahren an sich ein absolut unschädliches ist. Zu Versuchen in dem Sinne, die Leistungsfähigkeit der Jennerisirung zu erproben, erwiesen sich die landwirthschaftlichen Verhältnisse in der Umgebung Marburg's nicht geeignet. Grössere Güter giebt es hier kaum, und die vorhandenen kleineren Gutsbesitzer konnten aus eigenen Mitteln die von uns gestellten Bedingungen nicht erfüllen. Diese bestanden hauptsächlich in dem Verbot des Verkaufes der geimpften Thiere und in dem Uebersenden genauer Sectionsbefunde nach der Schlachtung von Impflingen. Wir waren deshalb genöthigt, weitere Kreise für die praktische Anwendung des Schutzimpfungsverfahrens zu interessiren.

Hierzu wurde uns zunächst durch das wissenschaftliche Interesse und die stets bereite Opferwilligkeit des Herrn Commercienrath Bolle sowie seines Sohnes, des Herrn Dr. Bolle in Berlin, Gelegenheit geboten. Von der Firma Bolle in Württemberg angekaufte Rinder wurden von uns hier in Marburg einem Immunisirungsverfahren unterworfen und dann nach Beendigung desselben in einem landwirthschaftlichen Betrieb (Köpenik) untergebracht. Durch den in unserem Institut ausgebildeten sachverständigen Thierarzt Dr. Schade sind dann Seitens der Meierei Bolle noch weitere schematische Schutzimpfungen in der Praxis ausgeführt worden. Auch sind zur Zeit ebendort Versuche im Gange zur Prüfung des Immunitätsgrades der schutzgeimpften Rinder. Die von uns in Marburg schutzgeimpften Rinder der Meierei Bolle sind 10 Monate nach der Schutzimpfung einer Tuberculinprobe unterzogen worden. Es reagirte dabei nur ein Rind, welches vor Beginn des Schutzimpfungsverfahrens typische Reaction gezeigt hatte, also schon als tuberculös anzusehen war.

Weitere Versuche wurden auf einem grossherzoglich-hessischen Gute

in der Nähe von Giessen ausgeführt. Auch diese Thiere sind 10 Monate nach der Erstimpfung mit Tuberculin geprüft worden, ohne dass auch nur eines reagirt hätte; einige dieser Rinder sollen jetzt auf ihre Widerstandsfähigkeit gegen künstliche Infection mit virulentem Material geprüft werden. Die bisherigen Versuche im Grossherzogthum Hessen, welche noch ergänzt wurden durch die oben geschilderten Versuche des Herrn Ober-Medicinalrath Lorenz an Marburger Rindern haben ein derartiges Vertrauen zu dem Verfahren bei den zuständigen Behörden hervorgerufen, dass Seitens des dortigen Ministeriums des Innern schon am 19. August 1903 die Bestimmung erlassen ist, auf Kosten der Polizeikasse in allen Viehbeständen die schematische Schutzimpfung einzuführen, deren Besitzer sich zur Einhaltung gewisser Bedingungen (betr. Protokollführung etc.) verpflichten. Das Ministerium begründete diesen Erlass u. A. mit folgenden Worten:

„Wenn auch, wie in der Natur der Sache liegt, eine vollständige Gewissheit über den Werth des Verfahrens nach allen Richtungen hin bis jetzt nicht zu erlangen war, so ist doch nach den Ergebnissen der diesseits wie anderwärts vorgenommenen Versuche anzunehmen, dass die Anwendung des Verfahrens für die betr. Rinder und Bestände gefahrlos ist, wie, dass dadurch ein genügender Schutz gegen die Krankheit zu erlangen sein dürfte. Jedenfalls haben die seither ausgeführten Probeimpfungen und Controlversuche dazu beigetragen, in dem Verfahren die Aussicht auf eine glückliche Lösung der Frage der Bekämpfung der Rindertuberculose auf einfache und verhältnissmässig billige Weise zu erblicken.“

Durch Herrn Landesthierarzt Saass wurde sodann in Wien an 22 Rindern das Immunisirungsverfahren durchgeführt. Die Wiener Versuche waren deshalb für uns besonders lehrreich, weil sie uns zeigten, dass es nicht empfehlenswerth ist, zum Zweck schematischer Schutzimpfungen die jungen Rinder aus den gewohnten Unterbringungs- und Ernährungsverhältnissen herauszunehmen und etwa in einem centralen Institut zu immunisiren. Die dem Text beigefügten Temperaturcurven dieser Rinder (Tafel 10 bis 10e des Anlageheftes) lassen erkennen, dass dieses Verfahren nicht unerhebliche Störungen des Allgemeinbefindens zur Folge hatte, bei einem Thier sogar die Schlachtung nothwendig machte. Wir haben die Temperaturcurven dieser Rinder auch aus dem Grunde noch in extenso mitgetheilt, weil aus ihnen die Beziehungen zwischen Impfstoffreaction und Tuberculinwirkung zum Theil erkannt werden können.

Herr Professor Hutyra in Budapest hat auf einigen ungarischen Gütern die Schutzimpfung durchgeführt. Die Versuche sind dort in stark durchseuchten Stallungen vorgenommen worden. Von sämmtlichen in einer Herde befindlichen Jungrindern ist hier nur die Hälfte derselben der Schutzimpfung unterzogen, damit späterhin durch Vergleichung der nicht geimpften Rinder mit den geimpften eine Controle des Werthes der Schutzimpfung ausgeübt werden kann. Die Versuche sind im Uebrigen dort noch derartig organisirt, dass in den stark inficirten Stallungen die schutzgeimpften Rinder zwischen tuberculinreagirenden älteren Rindern aufgestellt sind. Es wird also das Ergebniss dieser Versuche zur Beurtheilung des Werthes der Schutzimpfung wegen der

absichtlich gesteigerten Infectionsgefahr ganz besonders bedeutungsvoll werden.

Immunisirungsversuche, angestellt auf einer Domäne im Fürstenthum Schwarzburg-Sondershausen, konnten uns in unserem Vorschlag, nur junge Thiere zur Impfung heranzuziehen, nur bestärken. Es handelt sich dort um einen offenbar sehr stark inficirten Bestand. Die Jungrinder, welche der Schutzimpfung unterzogen wurden, waren mindestens 12 Monate alt und reagirten fast sämmtlich auf die Erstimpfung sehr heftig. Ein Thier, das 4 Tage lang nach der Impfung gefiebert hatte, zeigte bei der Section schon ausgedehnte tuberculöse Veränderungen im Körper. Es ist ohne Weiteres verständlich, dass in solchen Fällen ein Schutzimpfungsverfahren kaum noch Erfolg haben kann, zeigt aber zugleich, wie empfehlenswerth es ist, die der Erstinfection folgende Reaction genau zu beobachten und zu registriren, wenn man ein einwandsfreies Urtheil über den Werth der Schutzimpfung nach einiger Zeit bekommen will.

In grösserem Umfang wurden zuerst Immunisirungsversuche ausgeführt auf den Gütern des Prinzen Ludwig von Bayern zu Särvár in Ungarn durch Herrn Dr. Strelinger. Dort sind zur Zeit schon 200 Rinder in jugendlichem Alter geimpft. Ueber 100 Rinder, welche zum ersten Mal vor 1 Jahr schutzgeimpft sind, liegen uns genaue Temperaturtabellen (vergl. Tafel 11 bis 11f des Anlageheftes) und Sammellisten im Sinne unserer obigen „Bedingungen" vor. Die Tabellen und Temperaturcurven über diese Rinder waren deshalb uns sehr interessant, weil sie uns experimentelle Beläge für die Richtigkeit unserer Anschauung von der grossen Bedeutung der intestinalen Infection für Kälber durch Tb.-haltige Milch und für die Bedeutung der Ernährungsfrage der Milchkälber in Bezug auf die Tuberculoseinfection haben. Ich erinnere an das oben bezüglich der nach den Erstimpfungen auftretenden Reactionen Gesagte und verweise noch einmal auf den Passus in den „Bedingungen" (S. 95) betreffend unsere Classificirung der Reactionstärke (0, I II u. III). Ich lasse sodann zwei Tabellen folgen, welche sich auf die Impfstoffreactionen der in Särvár geimpften Rinder beziehen. Sämmtliche Rinder, die für diese Tabelle verwerthet wurden, sind im Wesentlichen unter den gleichen Bedingungen aufgewachsen; Tabelle I bezieht sich auf die mit sterilisirter Milch, Tabelle II auf die mit nicht sterilisirter Milch grossgezogenen Kälber.

Tabelle I.
Von den mit steriler Milch ernährten Kälbern zeigten Reaction:

	0	I	II	III
Zahl in pCt.	76 93,8	4 4,9	1 1,3	— —

Tabelle II.
Von den natürlich grossgezogenen Kälbern zeigten Reaction:

	0	I	II	III
Zahl in pCt.	8 42,1	3 15,8	7 36,8	1 5,3

Die grossen Unterschiede in dem Ausfall der Impfstoffreactionen bei den mit Tb.-freier und den mit verdächtiger Milch ernährten Kälbern

tritt schon in diesen Protokollen recht deutlich zu Tage. (Vergl. Tafel 11 bis 11f des Anlageheftes.)

Noch klarer und eindeutiger sind die Impfungsergebnisse auf einigen Mecklenburgischen Gütern, wo durch den mit den epizootischen Verhältnissen der dortigen Gegend sehr genau vertrauten und unermüdlich uns unterstützenden Thierarzt Ebeling die Impfungen ausgeführt und protokollirt worden sind.

Durch Herrn Ebeling wurde zunächst auf dem Gute G. die Impfung durchgeführt. In dem Bericht über die gesundheitlichen Verhältnisse dieser Herde heisst es u. a., dass das Jungvieh in den ersten drei Wochen mit nicht erhitzter Vollmilch, später mit Magermilch aus einer grossen Genossenschafts-Sammelmolkerei, gleichfalls ohne Pasteurisirung, ernährt wird. Die gesundheitlichen Verhältnisse der Herde sind nicht die besten, frühere Tuberculinprüfungen ergaben, dass über 80 pCt. der älteren Thiere reagirten. Auch durch zahlreiche Sectionen wurde die starke Tuberculosedurchseuchung dieses Stalles bestätigt. Herr Ebeling hebt in seinem Bericht ausdrücklich hervor, dass bei der Kälberaufzucht Mischmilch und Magermilch aus der Sammelmolkerei ohne voraufgegangene Pasteurisirung verwendet wurde. Die Zahl und Stärke der nach der Erstimpfung sich einstellenden Reactionen demonstriren am besten die beigefügten Tabellen III und IV. (Vergl. auch Tafel 9 bis 9h des Anlageheftes.)

Tabelle III.
Von den in G. geimpften Thieren (61) zeigten Reactionen:

Stärke der Reaction	0	I	II	III
Zahl	37	6	5	13
in pCt.	60,6	10	8,2	21,2

Tabelle IV.
Vertheilung der Reaction nach dem Alter der Impflinge

Stärke der Reaction		0	I	II	III	Summa
im Alter bis zu 2 Monaten	Zahl	24	2	2	3	31
	in pCt.	77,4	6,5	6,5	9,6	
im Alter von 2—4 Monaten	Zahl	9	2	—	—	11
	in pCt.	82	18	—	—	
älter als 4 Monate	Zahl	4	2	3	10	19
	in pCt.	21,1	10,3	15,8	52,6	

Das Gut L., dessen Jungvieh ebenfalls der Schutzimpfung unterworfen wurde, ist nach E.'s Bericht das verseuchteste der ganzen Gegend. Jährlich gehen mehrere Thiere direct an Tuberculose zu Grunde. Auch hier erfolgt die Ernährung anfangs durch nicht erhitzte Vollmilch, später durch Magermilch aus der Sammelmolkerei. Die in Tabelle V angeführten Zahlen beweisen den intimen Zusammenhang der Tuberculosefrequenz mit der Säuglingsinfection.

Tabelle V.
Reactionen auf dem Gute L.

Stärke der Reaction	0	I	II	III
Zahl	1	4	12	—
in pCt.	5,9	23,5	70,6	—

Etwas günstiger verhielt sich das Gut W., obwohl, wie die nachfolgende Tabelle VI demonstrirt, auch hier die meisten Kälber, wenn sie ein Alter von 5—6 Monaten erreicht hatten, lebhafte Reaction nach der Impfung aufwiesen.

Tabelle VI.
Reactionen in W.

Stärke der Reaction		0	I	II	III	Summa
im Alter bis zu 2 Monaten	Zahl	10	5	—	—	15
	in pCt.	66,7	33,3	—	—	
im Alter von 2—4 Monaten	Zahl	9	8	3	—	20
	in pCt.	45	40	15	—	
älter als 4 Monate	Zahl	4	10	5	1	20
	in pCt.	20	50	25	5	

Von der zuerst aufgeführten Herde in G. lasse ich die Fiebercurven der ersten 40 schutzgeimpften Rinder dem Texte folgen (Tafel 9 bis 9h des Anlageheftes); aus ihnen kann die Art des Fieberlaufs, sowie aus der beigegebenen Erläuterung die Art unserer Beurtheilung des Grades der Impfstoffreactionen erkannt werden.

Ein ganz anderes Bild bieten die ebenfalls dem Text nachfolgenden Curven einiger auf dem Gute Wlh. geimpfter Rinder (Tafel 9h bis 9k des Anlageheftes), hier reagirt von 17 schutzgeimpften Rindern nicht ein einziges. Ebenso auf dem Gute B., wo 21 Thiere schutzgeimpft wurden. Das Ergebniss der Impfungen auf den beiden letztgenannten Gütern ist deshalb besonders lehrreich, weil sie Vorwerke des zuerst geschilderten stark verseuchten Gutes G. sind. Wenn trotzdem diese Vorwerke fast durchweg tuberculosefreie Milchkälber haben, so ist das nach E. dem Umstande zuzuschreiben, dass die Milch dieser Herden nicht in die Sammelmolkerei gebracht, sondern für sich verarbeitet wird. Da aber der Gesundheitszustand dieser Herden ein sehr guter ist und auch früher stattgefundene Tuberculinprüfungen nur wenige reagirende Thiere ergaben, so erfolgt in diesen Ställen die Aufzucht der Kälber eben mit Tb.-freier Milch; nicht mit Unrecht schreibt E. gerade diesem Moment eine besondere Bedeutung für die günstigeren gesundheitlichen Verhältnisse dieser Herde zu. Die Ergebnisse der Schutzimpfungen auf den Mecklenburger Gütern, die sich noch durch ähnliche Beispiele mehren liessen, sind deshalb besonders bedeutungsvoll, weil sie einmal den diagnostischen Werth unserer Impfstoffreaction erkennen lassen, und weil sie anderseits sehr drastisch die grosse Gefahr demonstriren, welche Milchkälbern durch den auf intestinalem Wege eingedrungenen Tuberkelbacillus droht.

Die Schutzimpfungsversuche werden in Mecklenburg weiter eifrig fortgesetzt, so dass im Verlauf der nächsten 3 Monate wahrscheinlich weitere 1000 Milchkälber durch Herrn Ebeling schutzgeimpft sein werden.

Inzwischen sind neue Immunisirungsversuche auf den Gütern des Erzherzog Friedrich von Oesterreich zu Teschen begonnen worden. Bis jetzt liegen uns die Tabellen über 80 geimpfte Tiere vor. Auch dort finden sich bei den mit sterilisirter Milch grossgezogenen Kälbern viel weniger Reactionen als bei den natürlich genährten Thieren. Allerdings sind hier die Differenzen zu Ungunsten der letzteren nicht so in die Augen fallend, wie z. B. in Mecklenburg, weil die an der Mutter ernährten Kälber grösstentheils solchen Stallungen entstammen, in denen eine consequente Durchführung des Bang'schen Tuberculosetilgungsverfahrens die tuberculösen Erkrankungen sehr stark eingeschränkt hat.

Wir haben die Protokolle aller derjenigen schutzgeimpften Rinder, bei denen wir mit einiger Sicherheit feststellen konnten, ob sie mit Tb.-freier oder Tb.-verdächtiger Milch ernährt waren (ca. 300 Thiere), nach der Stärke der auf die Schutzimpfung folgenden Reactionen zusammengestellt und sind dabei zu folgenden Zahlen gelangt:

Tabelle VII.
Von den mit Tb.-verdächtiger Milch grossgezogenen Kälbern zeigten Reaction:

0	I	II	III
48,1 pCt.	25,8 pCt.	18,0 pCt.	8,1 pCt.

Tabelle VIII.
Von den mit Tb.-freier Milch ernährten Kälbern zeigten Reaction:

0	I	II	III
74,2 pCt.	21,2 pCt.	4,6 pCt.	0 pCt.

Nach dem Alter dieser Thiere vertheilen sich die Reactionen in folgender Weise.

Tabelle VIIa (mit Tb.-verdächtiger Milch ernährte Rinder).

	0	I	II	III
unter 3 Monate alt	66,7 pCt.	31,3 pCt.	2,0 pCt.	0 pCt.
3—5 Monate alt	36,7 pCt.	30,0 pCt.	30,0 pCt.	3,3 pCt.
5—12 Monate alt	42,7 pCt.	22,3 pCt.	21,4 pCt.	13,6 pCt.

Tabelle VIIIa (mit Tb.-freier Milch ernährte Rinder).

	0	I	II	III
unter 3 Monate alt	90 pCt.	10 pCt.	0 pCt.	0 pCt.
3—5 Monate alt	61,9 pCt.	33,3 pCt.	4,8 pCt,	0 pCt.
5—12 Monate alt	69,6 pCt.	21,7 pCt.	8,7 pCt.	0 pCt.

Auch diese statistische Zusammenstellung, gewonnen aus den Schutzimpfungsergebnissen in den verschiedensten Gegenden, zeigt, wie gross die Bedeutung der intestinalen Infectionsgefahr für die Rinder ist.

C) Unschädlichkeit und Leistungsfähigkeit des Rinder-Immunisirungsverfahrens in der landwirthschaftlichen Praxis.

Schon bei Besprechung der experimentellen Begründung unseres Immunisirungsverfahrens machte ich darauf aufmerksam, dass wir vom Rind und Huhn stammende Tb. principiell von der Benutzung in der land-

wirthschaftlichen Praxis ausschliessen, weil nicht unbeträchtliche Gefahren mit der Anwendung dieser Tb.-Varietäten verbunden sind. Ich gab weiter einige Beispiele dafür, dass auch von Menschen stammende Tb. nicht immer sich geeignet erweisen für die unschädliche Immunisirung. Es liegt daher wohl die Frage nahe, ob wir auf Grund unserer bisherigen Erfahrungen in der Lage sind, beruhigende Mittheilungen über die Unschädlichkeit des von uns vorgeschlagenen Verfahrens zu machen. Das ist nun in der That der Fall. Die von uns zu den practischen Immunisirungsversuchen benutzte Cultur 1 ist seit vielen Jahren im hiesigen Laboratorium nach allen Seiten hin genau studirt, speciell sind an vielen Rindern mit ihr Infectionsversuche angestellt worden und stets mit dem Ergebniss, dass sie niemals eine allgemeine Tuberculose bei einem Thier hervorgerufen hat — Erfahrungen, welche insbesondere auch durch genaue Sectionen gewonnen wurden.

Weiter haben unsere neueren Institutsexperimente, sowie vor allem die an über 1000 Rindern in der Praxis ausgeführten Schutzimpfungen gezeigt, dass bei der von uns vorgeschlagenen Dosis noch niemals es zu ernsteren Gesundheitsstörungen gekommen ist. Zwar stellten sich, wenn ältere schon inficirte Thiere zur Impfung benutzt wurden, häufig die erwähnten Impfstoffreactionen, bestehend in mehrtägigem Fieber, manchmal verbunden mit Husten, verminderter Fresslust und Gewichtsverlust, ein; nach einiger Zeit aber war alles das wieder verschwunden. Auch diese Folgeerscheinungen lassen sich vermeiden, wenn man sich an unsere Vorschrift hält, nur Milchkälber der Schutzimpfung zu unterziehen. Auch aus der Praxis wissen wir durch Sectionen, dass die Impfung niemals Herde im Körper zurücklässt. Im Allgemeinen haben die Impfungen auf das Verhalten der Thiere (Futteraufnahme, Munterkeit etc.) nicht den geringsten Einfluss, selbst wenn vorübergehend die Temperatur ansteigt, und Herr Dr. Strelinger in Sárvár stellte durch vergleichende Gewichtsbestimmungen fest, dass die Gewichtskurve schutzgeimpfter Rinder mit der nicht behandelter Thiere zusammenfällt.

Was nun die therapeutische Leistungsfähigkeit unseres Verfahrens betrifft, so haben wir im Heft 5 der Beiträge darauf hingewiesen, dass die Infectionswege unter den natürlichen Verhältnissen wesentlich andere sind, als im Institutsexperiment, wo wir in das Unterhautbindegewebe, in die Blutbahn etc. das Virus auf einmal in grösserer Menge einführen, und dass die Möglichkeit, ein im Laboratoriumsexperiment als hoch immunisirt erkanntes Rind könne der natürlichen Infection nicht genügend Widerstand leisten, durchaus nicht a priori von der Hand zu weisen sei.

Inzwischen haben wir aber die experimentell begründete Ueberzeugung gewonnen, dass ein im Institutsexperiment als immun erkanntes Thier auch den natürlichen Infectionen gegenüber als tuberculosegeschützt angesehen werden darf. Bei unseren eigenen im Institut immunisirten Thieren, konnten wir, nachdem wir sie in tuberculosedurchseuchten Stallungen lange Zeit untergebracht und hinterher getödtet hatten, niemals Spuren spontaner Infection bei der genauen Section finden und aus der Praxis liegt schon eine grosse Zahl von Sectionsbefunden vor, welche ausnahmslos das Freisein der Thiere von Tuberculose bestätigen. Besonders bemerkenswerth in dieser Richtung scheinen mir die Resultate auf dem oben (S. 101) näher geschilderten Gute W. in

Mecklenburg. Im Sommer dieses Jahres zeigten sich in der geimpften Jungviehherde Erscheinungen einer schweren Lungenerkrankung, die sich bei der Section als eine Wurmerkrankung (Strongylus micrurus) herausstellte. Die Autopsie von 5 geschlachteten Thieren dieser Herde ergab aber gleichzeitig, dass dieselben absolut frei von Tuberculose waren — ein Ergebniss, das Angesichts der Thatsache, dass bisher in dieser Herde auch junge Rinder kaum jemals sich bei der Schlachtung als tuberculosefrei erwiesen hatten, dem Besitzer und dem anwesenden Thierarzt die Wirksamkeit der Schutzimpfung ad oculos demonstrirte. Auf den anderen Gütern in Meckenburg, auf denen die Schutzimpfung durchgeführt ist, erfreuen sich alle geimpften Thiere der besten Gesundheit, und der dortige Impfarzt ist jetzt schon von dem grossen Werth des Immunitätsverfahrens fest überzeugt. Denn in früheren Jahren starben nach seinen Erfahrungen an Tuberculose selbst von jungen Rindern im Verlauf des ersten Lebensjahres in den durchseuchten Stallungen schon $1^1/_2$ bis 2 pCt. des Gesammtbestandes. Demgegenüber lassen die vor 6—8 Monaten schutzgeimpften Rinder nichts von tuberculösen Erscheinungen erkennen.

Wir haben endlich zur Controle des Werthes der Schutzimpfung noch die Tuberculinprobe herangezogen. Zwar kann ein schutzgeimpftes Rind, welches auf Tuberculin reagirt, nicht ohne Weiteres als Beispiel eines Misserfolges der Impfung angesehen werden, da wir wissen, dass auch der Schutzimpfung eine zeitweilige Ueberempfindlichkeit gegen Tuberculin folgt. Ist aber genügende Zeit zwischen Schutzimpfung und Tuberculinprüfung verstrichen, so wird das Ergebniss allenfalls für die Beurtheilung des Verfahrens herangezogen werden dürfen. Ich erwähnte oben das Ergebniss der Tuberculinprüfungen der Bolle'schen sowie der Rinder im Grossherzogthum Hessen. Weiter haben wir in einem in der Nähe Marburgs gelegenen sehr stark tuberculosedurchseuchten Stall die Tuberculinprüfung ausgeführt. Dabei ergab sich, dass die schutzgeimpften Rinder die einzigen nicht reagirenden Thiere des Stalles waren. Von Herrn Dr. Strelinger sind 63 der von ihm vor einem Jahr der Schutzimpfung unterworfenen Rinder mit Tuberculin geprüft worden. Die Rinder haben in der Zwischenzeit in tuberculosedurchseuchten Herden zwischen reagirenden und z. Th. selbst hustenden Thieren gestanden. Die Tuberculinprüfung ergab bei 59 Thieren ein absolut negatives Resultat, bei 3 Thieren ein zweifelhaftes und bei einem einzigen eine deutliche Reaction. Dieses letztere Thier war ein Rind, das auf die erste Schutzimpfung so lebhaft reagirt hatte, dass es einer Zweitimpfung nicht mehr unterzogen wurde. Es war offenbar schon zur Zeit der Erstimpfung mit tuberculösen Herden behaftet.

Ueber die Dauer des Impfschutzes lassen sich, da die Schutzimpfung ja erst seit $1^1/_2$ Jahren in der Praxis eingeführt ist, noch keine bestimmten Mittheilungen machen. Aus experimentellen Erfahrungen sind wir aber zu der Annahme berechtigt, dass derselbe sehr lange, wahrscheinlich während der ganzen Lebensdauer, vorhalten wird. Auch ist die Vermuthung, dass die durch die Schutzimpfung geschaffene Grund-Immunität durch Spontan-Infectionen noch verstärkt wird, durchaus nicht unberechtigt.

Wenn wir endlich noch die Thatsache berichten, dass bisher uns

keinerlei Meldungen über Misserfolge des Schutzimpfungsverfahrens zugegangen sind, so wird wohl jeder unbefangen urtheilende Sachverständige mit uns die Hoffnung theilen, dass unsere Tuberculoseschutzimpfungen sich auch in der Praxis bewähren werden. Nach wie vor sind wir aber der Meinung, dass erst jahrelange Beobachtungen nothwendig sein werden, um den endgültigen Werth unseres Immunisirungsverfahrens zu erweisen. Die im Heft 5 der Beiträge zur experimentellen Therapie gleich Anfangs aufgeworfene Frage, „ob man junge Rinder ohne Schädigung ihrer Gesundheit durch eine verhältnissmässig einfach gestaltete und wenig kostspielige Vorbehandlung so beeinflussen kann, dass sie unter den natürlichen Lebensbedingungen in landwirthschaftlichen Betrieben vor den gefährlichen Folgen der Tuberculose-Infection geschützt bleiben", glauben wir aber schon jetzt im Princip bejahen zu können.

Dass wir aber in unserer Ueberzeugung von der Leistungsfähigkeit der Schutzimpfungsmethode zur Bekämpfung der Rindertuberculose, ganz abgesehen von dem Vertrauen, das dem Verfahren allerorts seitens der Landwirthschaft entgegengebracht wird, nicht allein stehen, dürften u. a. die Worte beweisen, die einer der ersten Sachverständigen auf dem Gebiete der Veterinär-Medicin, Herr Ober-Med.-Rath Dr. Lorenz, jüngst ausgesprochen hat (Berliner thierärztliche Wochenschrift 1903, 48):

„Nach allem, was ich bis jetzt gesehen, habe ich die Ueberzeugung gewonnen, dass wir es hier mit einem Verfahren zu thun haben, das einschlagen wird, und dass es in Bezug auf die Bekämpfung der Rindertuberculose von ganz immensem Werth sein und an Billigkeit und Leichtigkeit der Durchführung alle bisher vorgeschlagenen Bekämpfungsmethoden weit übertreffen und überflüssig machen wird."

„Es würde nicht allzu schwer fallen, es so einzurichten, dass alle Rinder bis zum Alter von 4 Monaten der Schutzimpfung unterzogen werden können. Dazu wäre allerdings ein gesetzlicher Impfzwang nöthig, ähnlich dem für die Pockenimpfung bei den Kindern. Es müssten in den einzelnen Orten viermal im Jahr Impftermine abgehalten werden. Dies wäre unschwer durchzuführen, auch nicht zu kostspielig. Wir würden dann innerhalb 10—12 Jahren fast vollständig tuberculosereine Rindviehbestände erhalten, denn über diesen Zeitraum hinaus leben nur wenige Rindviehstücke. Alle sonstigen Maassnahmen, wie Desinfection der Ställe, Isolirungen der Thiere in den Viehbeständen, können gespart werden, denn immunisirte Thiere können ohne Bedenken der Infection ausgesetzt werden, ja die Immunität wird, wie v. B. behauptet und es sich eigentlich von selbst versteht, bei ihnen durch eine auf natürlichem Weg erlangte Infection nur verstärkt. Auch was die Kosten anlangt, so lässt sich bereits heute schon eine Uebersicht aufstellen. Wir haben in Hessen rund 300000 Rinder. Bei einem Durchschnittsalter von zehn Jahren kommen auf dieselben 30000 impfbare junge Thiere. Diese würden je in zwei Impfterminen einzuspritzen sein und zwar würde es sich einrichten lassen, dass in jedem Termin die Zweitimpfung der vorausgegangenen und die Erstimpfung der neuen Serie vorzunehmen wäre. Es würden demnach in Hessen jährlich 60000 Einspritzungen zu machen sein, welche sich auf vier Termine vertheilen, so dass auf jeden Termin 15000 Ein-

spritzungen kommen, welche von den Thierärzten des Landes in etwa 900 Orten vorzunehmen wären. Nehmen wir eine Ausgabe von 2 Mk. für den Impfling an, so werden 60 000 Mk. Jahresausgabe erwachsen. Diesen Ausgaben gegenüber würden die pecuniären Vortheile stehen, die unseren Viehhaltern durch den Wegfall der Verluste an Tuberculose erwachsen. Dieselben zu berechnen ist schwer, ja eigentlich kaum möglich, denn abgesehen von dem thatsächlich nachweisbaren Schaden durch Verenden und Minderwerth auf der Schlachtbank, kommt auch der Schaden in Betracht, der dem Viehhalter dadurch erwächst, dass tuberculöse Thiere vielfach sich schlechter entwickeln und in Milchertrag und Arbeitskraft weniger leisten, kurz, dass sie schlechtere Futterverwerther sind als gesunde Thiere. Legen wir aber nur die Kosten einer Versicherung zu Grunde, die wir in Bezug auf die Tuberculose zur Zeit wohl auf 1 pCt. des versicherten Kapitals annehmen können, so würde, wenn wir für die 300 000 Rindviehstücke einen Durchschnittswerth von 160 Mk. unterstellen, der vorerwähnten Ausgabe ein Vortheil von 480 000 Mk. gegenüberstehen. Sicher aber würde der reine pecuniäre Vortheil, der aus einer vollständigen Tilgung der Tuberculose aus unseren Rindviehbeständen sich ergiebt, noch ein weit grösserer sein. Unsere Landwirthschaft würde dadurch thatsächlich von einer Last befreit, welche zur Zeit wie eine harte Steuer auf ihr lastet. Aber auch die Menschen würden von einer Gefahr befreit, die wir nicht ermessen können."

Bei Berücksichtigung dieser Zahlenangaben dürfte es im Interesse der Viehversicherungsgesellschaften liegen, wenigstens einen Theil der Kosten zu tragen, falls die Viehbesitzer sich zur Schutzimpfung ihrer Rinder verpflichten, und zwar empfiehlt es sich, dass ein von der Versicherungsgesellschaft angestellter Impfarzt die Schutzimpfungen ausführt mit einem gleichfalls seitens dieser Gesellschaft angekauften Impfstoff, der bei grösserem Bezug auch noch etwas billiger zu bekommen wäre.

Auf diese Weise werden die namentlich in den kleineren Rinderherden der Bauernhöfe bestehenden Hindernisse für die Schutzimpfung noch am ehesten überwunden werden.

Zur Durchführung eines derartigen Verfahrens ist an manchen Orten schon ein erster Anlauf genommen worden. Unter anderen haben wir von der Perleberger Viehversicherungsgesellschaft zu Posen folgendes Schreiben erhalten:

„Wir haben mit grösstem Interesse Kenntniss genommen von Ihren neuesten Forschungen und Erfolgen bei der Rindertuberculose. Eine, namentlich für die Landwirthschaft brauchbare Viehversicherung muss darauf bedacht sein, Schäden vermeiden zu helfen. Aus diesem Grund haben wir es in dem hiesigen Verbande obiger Gesellschaft so gehalten, dass wir tuberculöses Rindvieh schleunigst zur Abschlachtung abnehmen, sobald der Thierazt mit einiger Sicherheit die Krankheit feststellen konnte. Der Beitrag, den wir auf diese Weise zur Tilgung der Tuberculose leisten konnten, war natürlich nur gering; es sind aber doch diverse, bei uns versicherte Herden im Laufe der Jahre bedeutend gesäubert worden.

Einer unserer Versicherten hat nun seine Rinderherde zum Versuch mit Ihrer Methode unter dem Schutz der Versicherung zur Verfügung ge-

stellt und wir gestatten uns die sehr ergebene Anfrage, ob Sie bereit sind die Impfungen vornehmen zu lassen und unter welchen Bedingungen.

Wir würden einige tüchtige Thierärzte gewinnen, Ihren Anordnungen gemäss die Impfung und Behandlung der Herde zu übernehmen und Ihnen Berichte zu erstatten."

Ferner kann nicht genug empfohlen werden, dass in einem nicht zu kleinen Bezirk die zur Impfung geeigneten Thiere an einer Centralstelle, vielleicht beim Kreisarzt, angemeldet und dann je nach der Zahl der Anmeldungen 3—4 Impfperioden im Jahre fesgesetzt werden, während welcher ein einziger Impfarzt das ganze Impfgeschäft besorgt.

Nach unseren Erfahrungen ist je nach den örtlichen Verhältnissen die Impfung von 25—50 Kälbern täglich ausführbar.

Je mehr Kreise für das Immunisirungsverfahren interessirt und in je grösserem Umfang die Schutzimpfungen in der Praxis ausgeführt werden, um so rascher können wir zu einem definitiven Urtheil über den Werth unserer Methode kommen. Ein solches endgültiges Urtheil wird aber auch dann — was wir noch einmal ausdrücklich betonen möchten — erst nach einigen Jahren möglich sein.

Das unserer Tuberculoseschutzimpfungsmethode zu Grunde liegende **Princip** darf jetzt als unerschütterlich feststehend betrachtet werden, und wir haben fortan es nicht mehr nöthig, immer mehr Beweise für seine Richtigkeit und Wichtigkeit beizubringen. Nur darum kann es sich jetzt noch handeln, durch eine grosse und möglichst einwandsfrei gewonnene Schutzimpfungsstatistik die Frage zu entscheiden, ob unsere seit dem Jahre 1902 festgelegte Methode der Nutzanwendung dieses Princips in der veterinärärztlichen Praxis verbesserungsfähig und verbesserungsbedürftig ist.

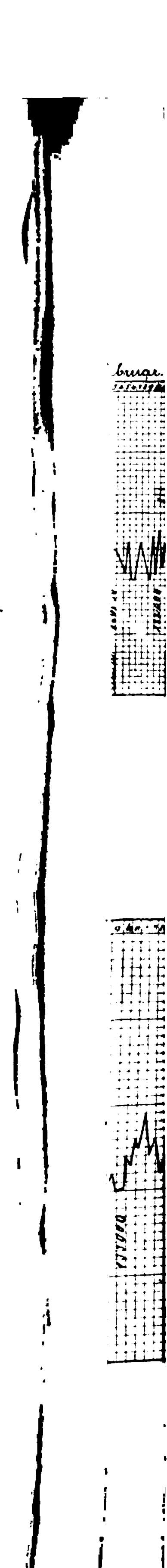
Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.

Erläuterung der nachfolgenden Protokolle.

Was die in den nachfolgenden Rinder-Protokollen zur Anwendung gekommenen Abkürzungen und Zeichen betrifft, so verweise ich auf die dem Text vorgesetzte, alphabetisch geordnete Erklärungstafel.

Die Dosirung des Infectionsstoffes erfolgte in allen nachstehenden Versuchen genau in der Weise, wie sie im Heft 6 der Beiträge S. 3ff. beschrieben ist, also durch genaue Abwägung der zur Infection bestimmten Dosis Tb. auf der chemischen Wage. Die benutzten Kulturen waren in der Regel 3—4 Wochen alt; die zur Anwendung gekommenen Vacuum-Tb. sind, wenn nicht ausdrücklich etwas Anderes vermerkt ist, frische d. h. nicht über 4 Wochen alte Präparate.

Im Uebrigen muss auf die specielle Erläuterung zu einem jeden einzelnen Protokoll verwiesen werden.



un

ste

Al
me

nu

un

Th
ho

si

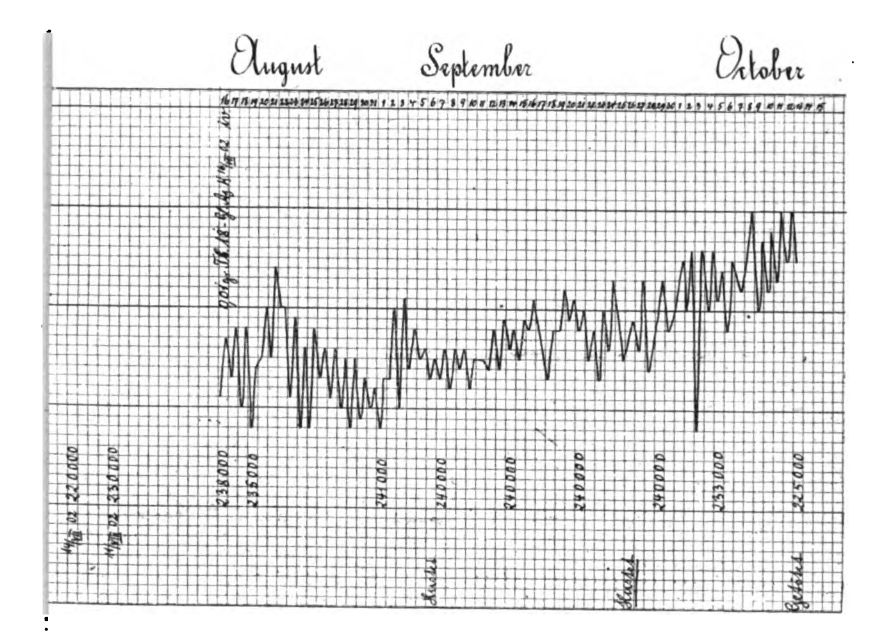
103000

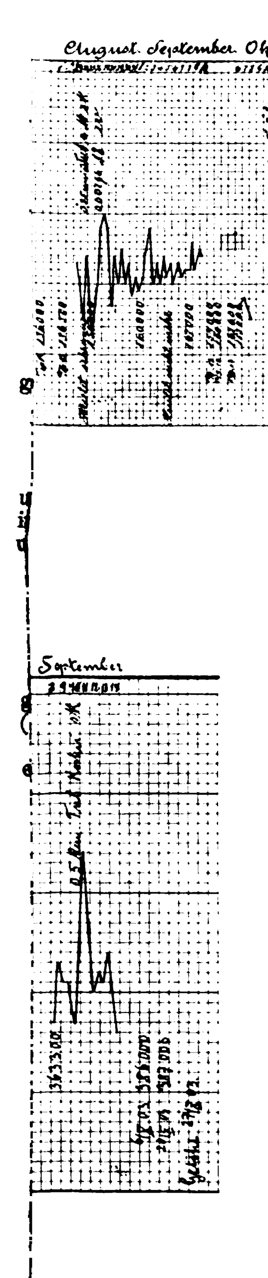
102000

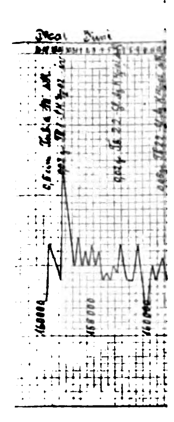
140000

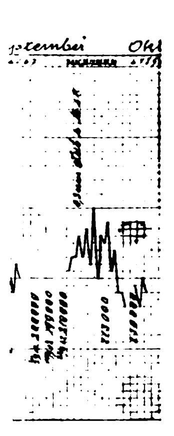
142000

Tafel 4

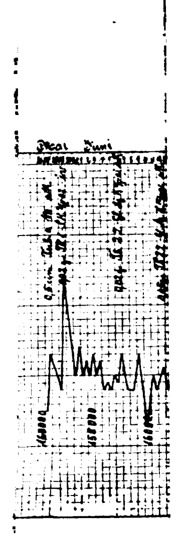


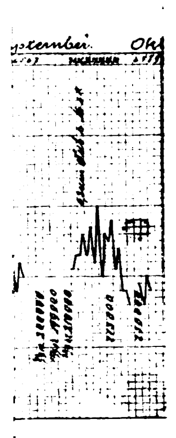


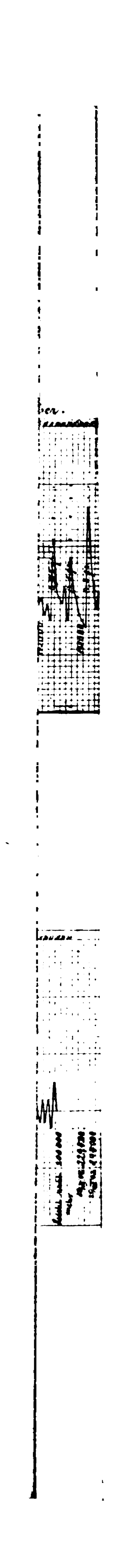


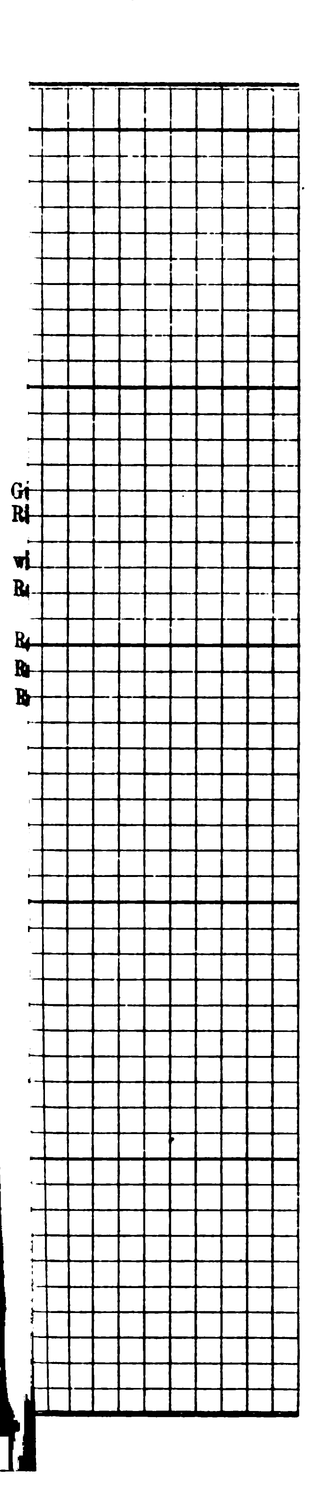




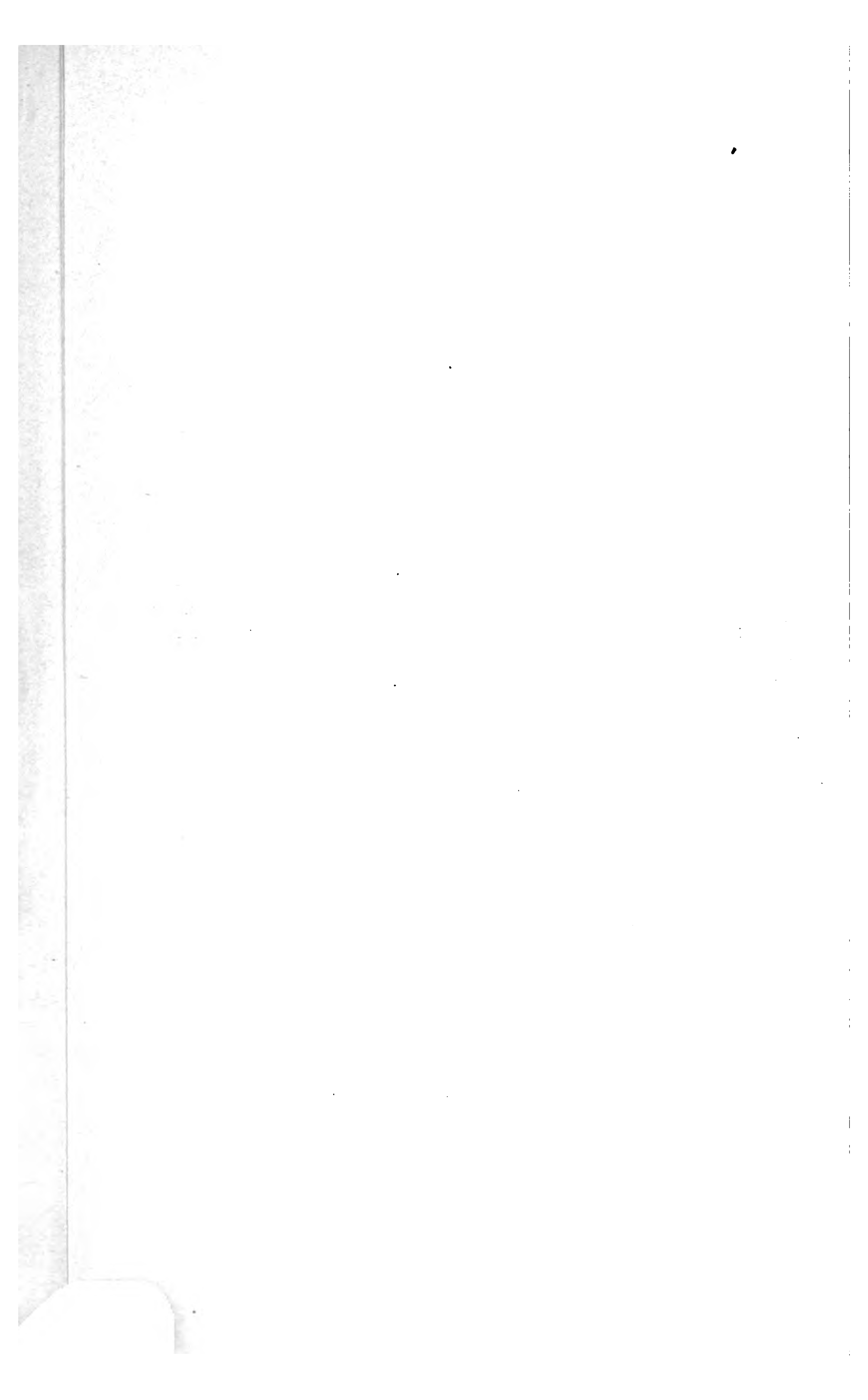




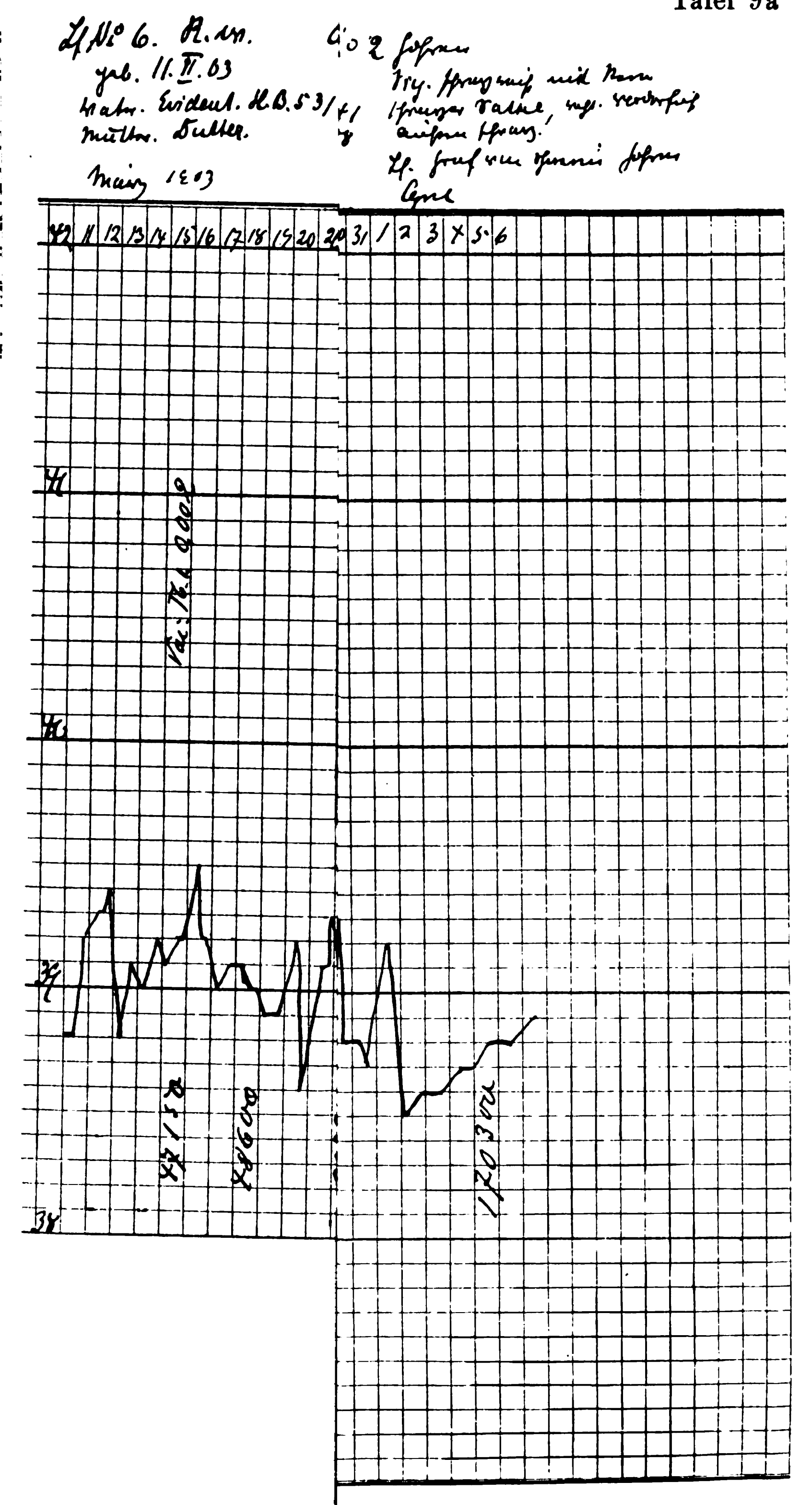




20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	1	2	3	4	5



Tafel 9a



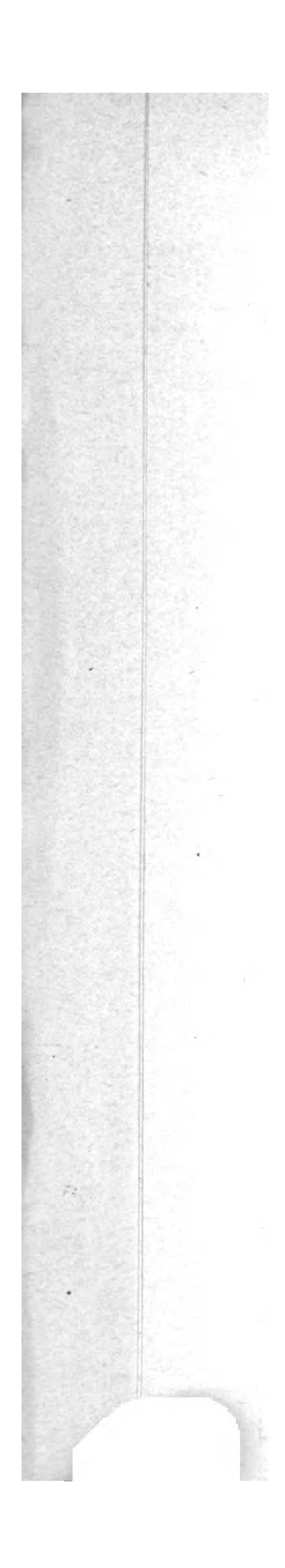


Temp. 42,0 · 9 · 8 · 7 · 6 · 5 · 4 · 3 · 2 · 1 · 41,0 · 9 · 8 · 7 · 6 · 5 · 4 · 3 · 2 · 1 · 40,0 · 9 · 8 · 7 · 6 · 5 · 4 · 3 · 2 · 1 · 39,0 · 9 · 8 · 7 · 6 · 5 · 4 · 3 · 2 · 1 · 38,0 · 9 · 8 · 7 · 6 · 5 · 4 · 3 · 2 · 1 · 37,0

Medication:

Gewicht:

Bemerkungen:

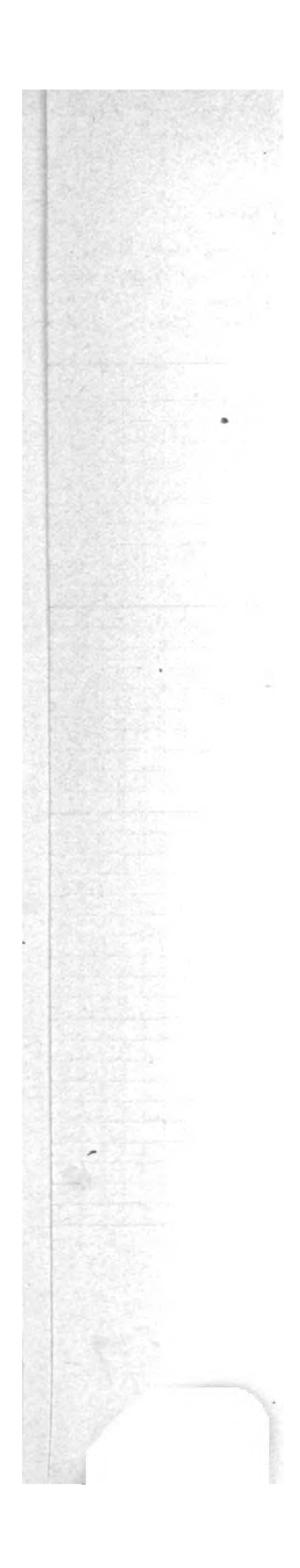


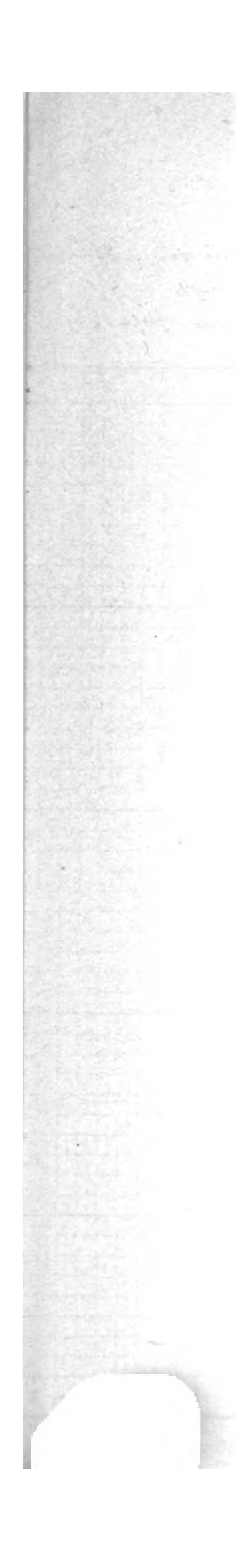
Lfd. N.o 14.

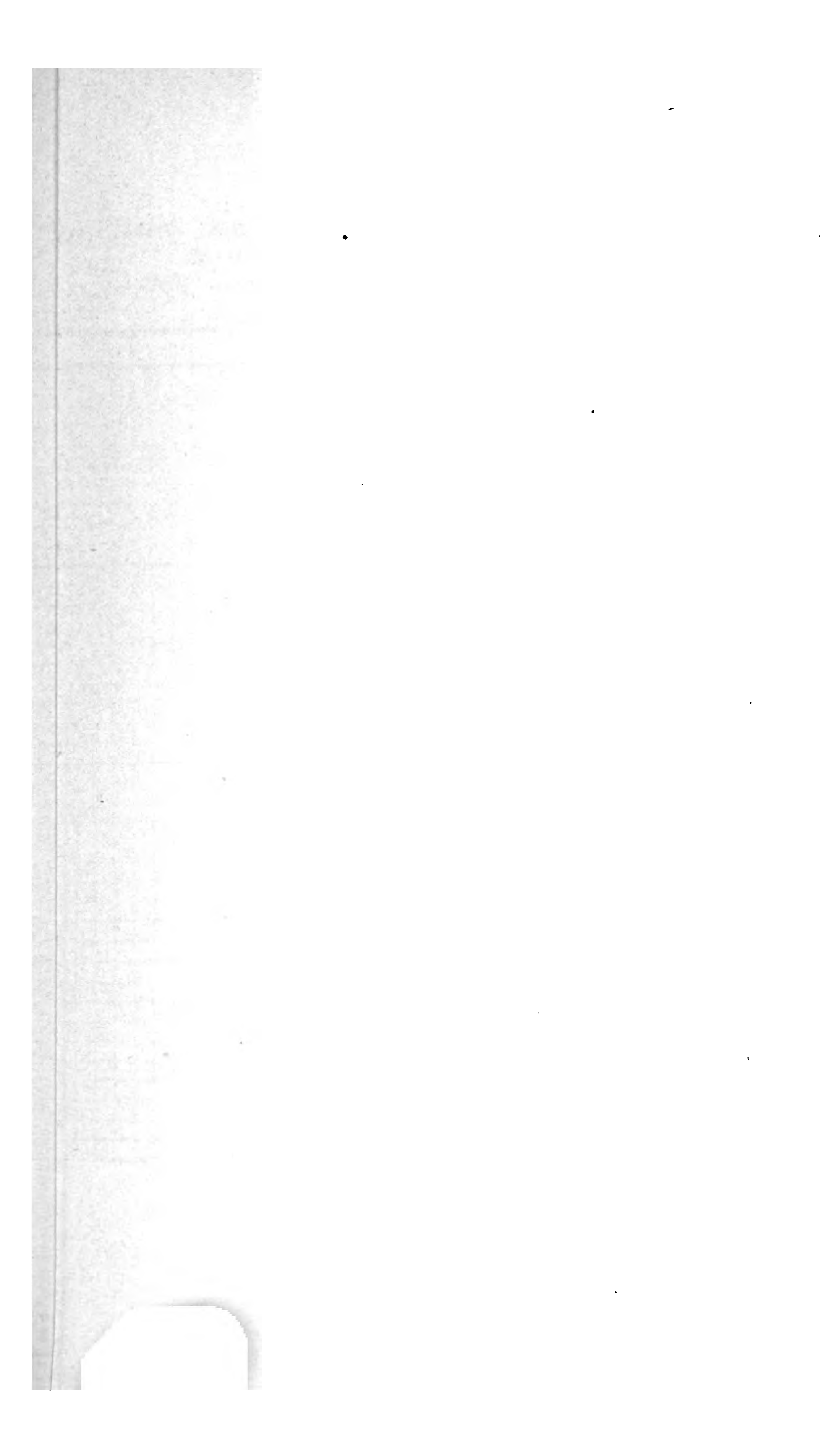
Tafel 9d

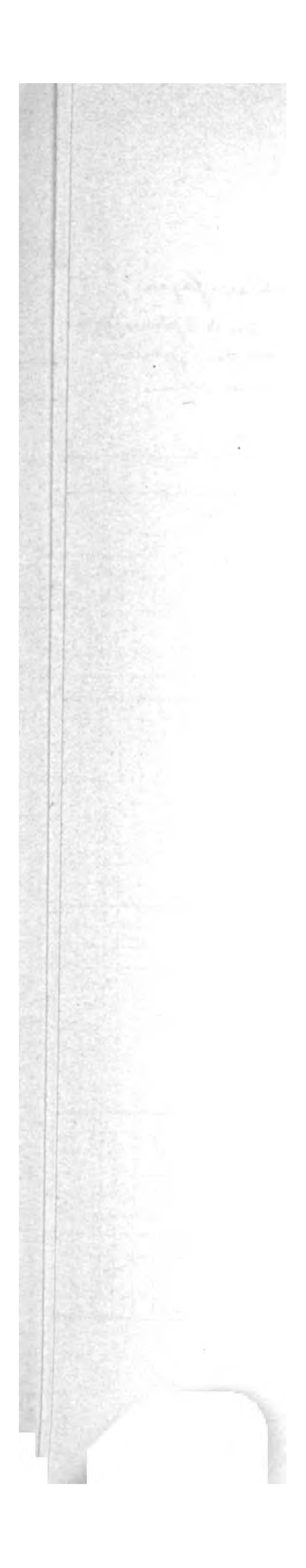
[illegible] [illegible] N:o 15 [illegible]
[illegible]: [illegible]
[illegible]
[illegible]
[illegible]
[illegible]

1	2	3	4	5	6

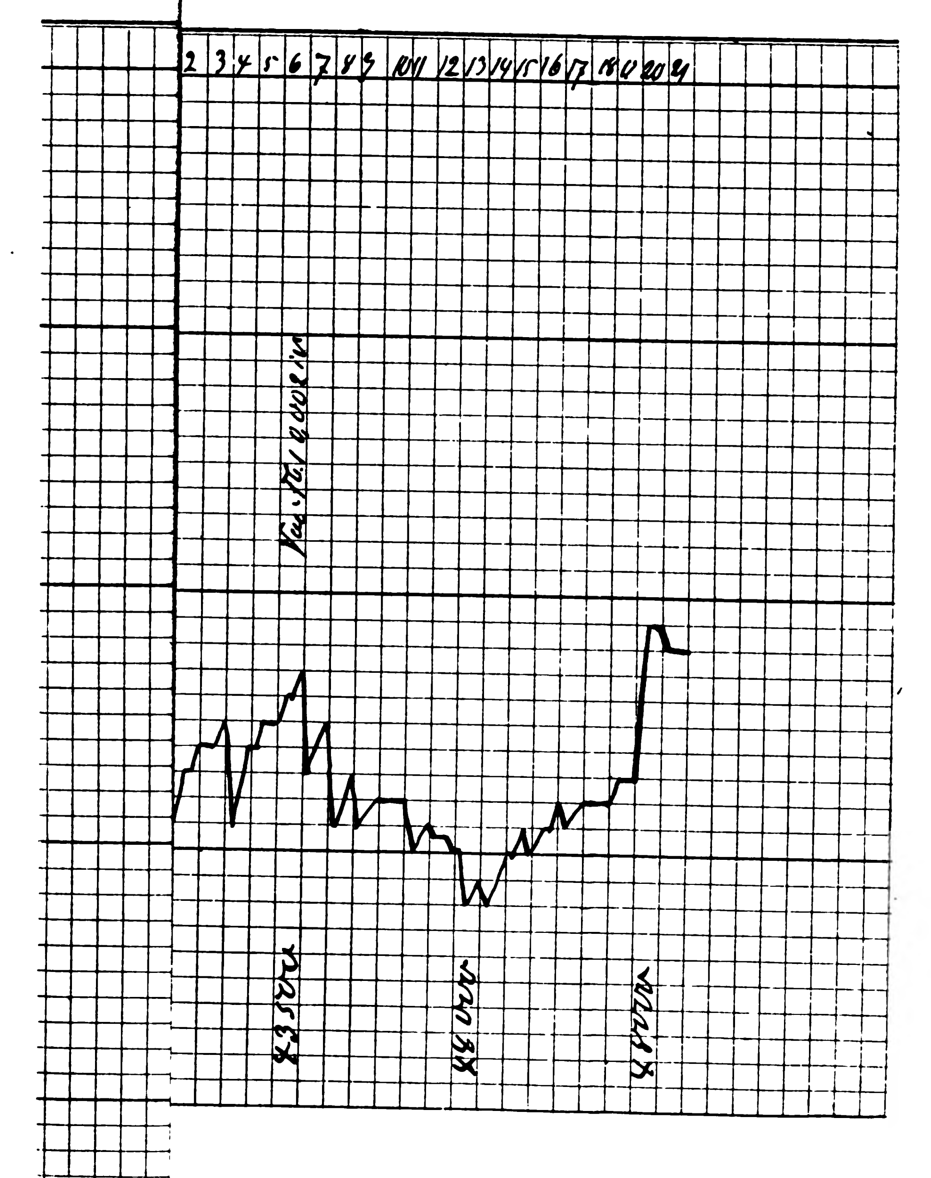




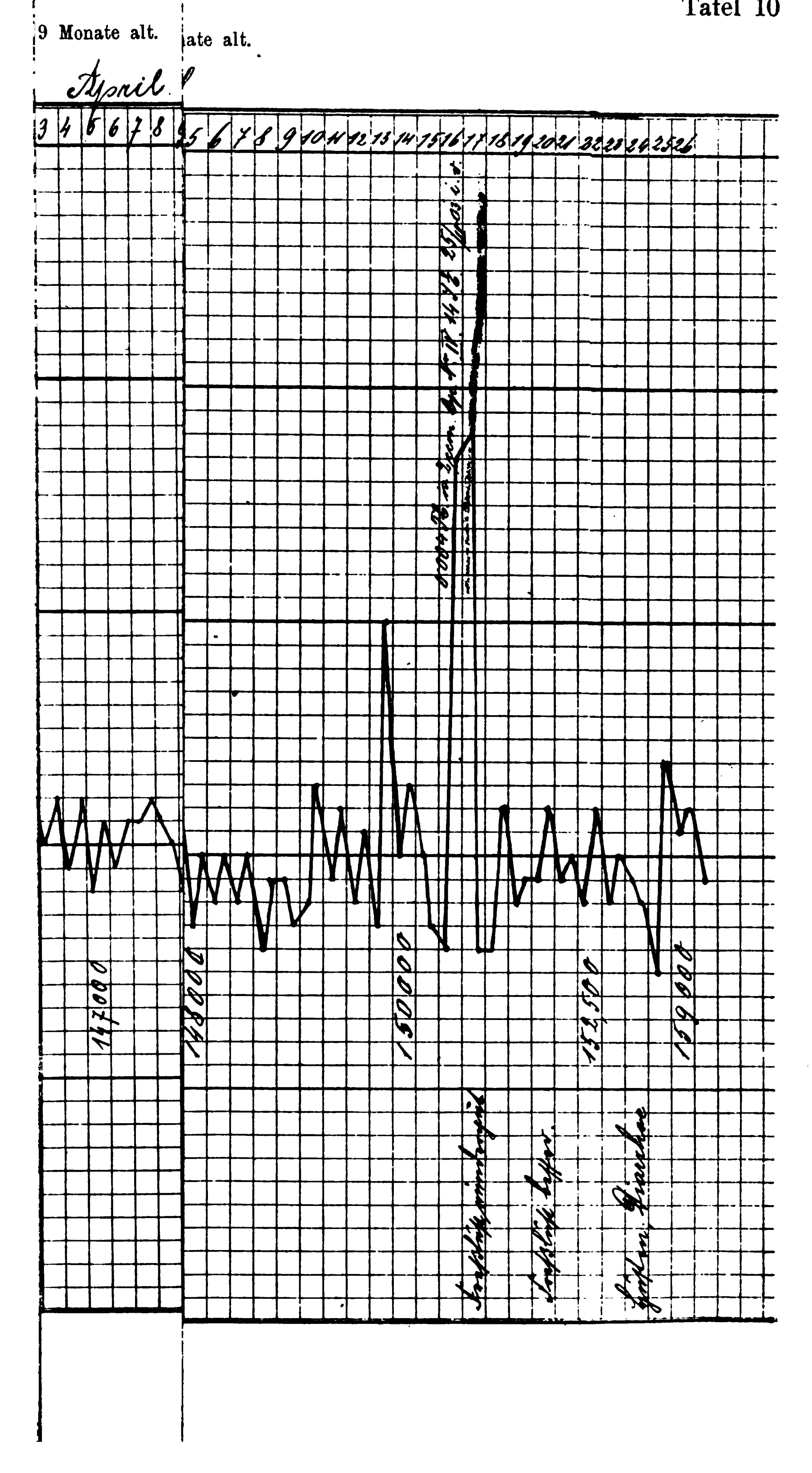




26. III 03

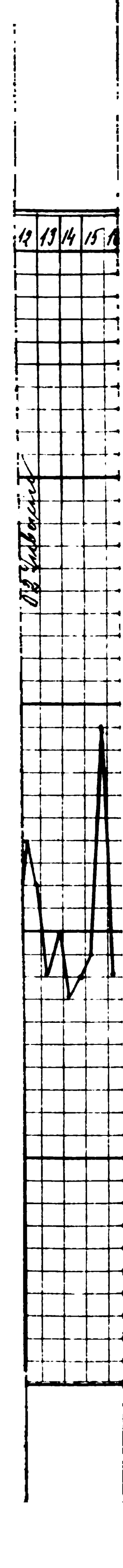


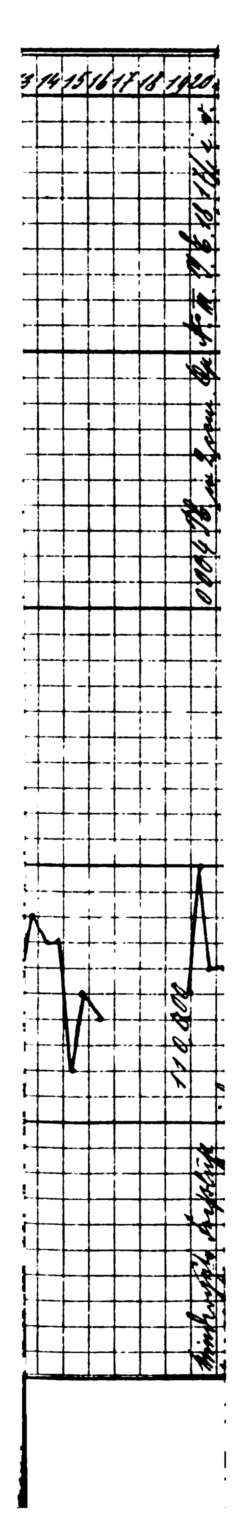
9 Monate alt. ate alt.

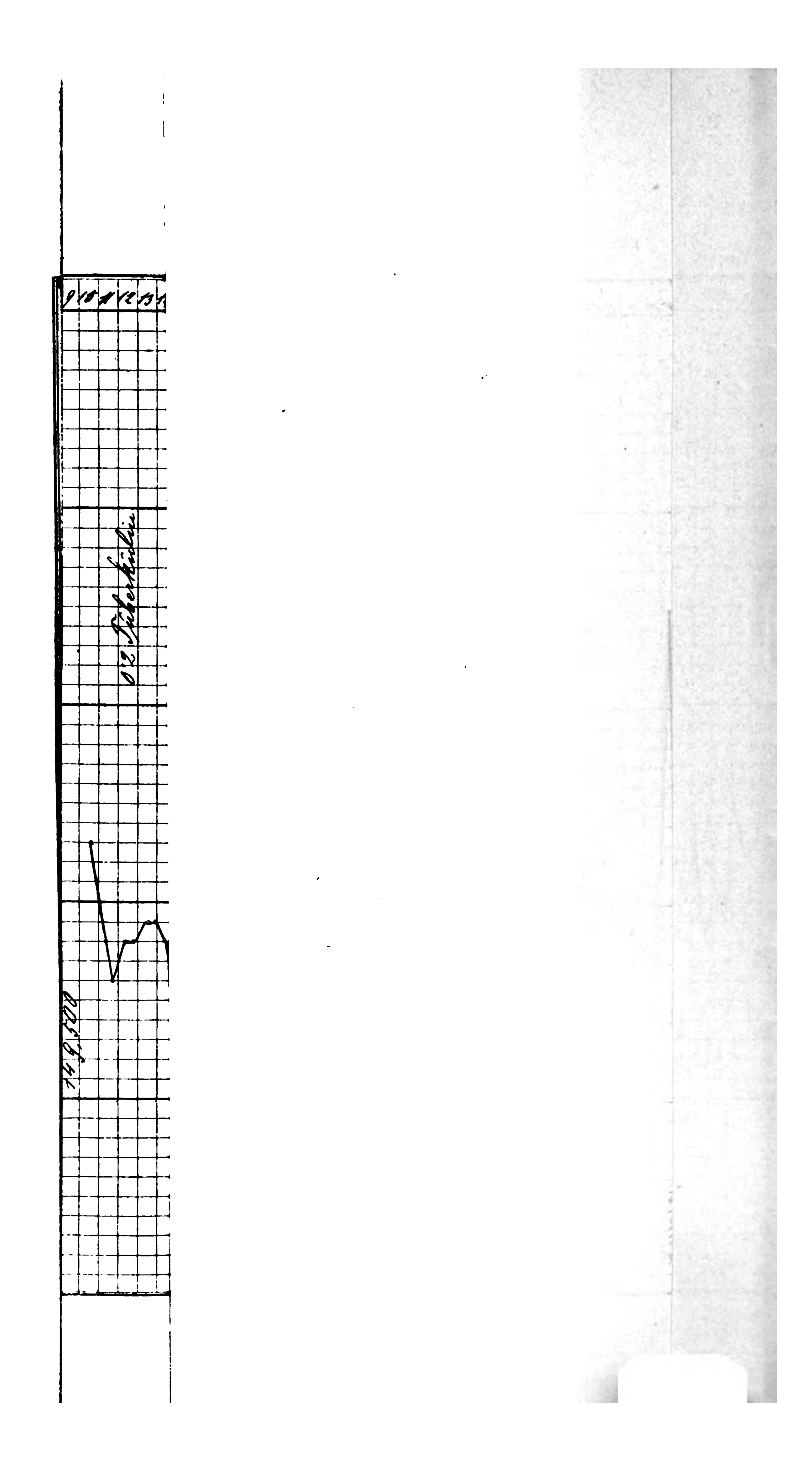


12 13 14 15

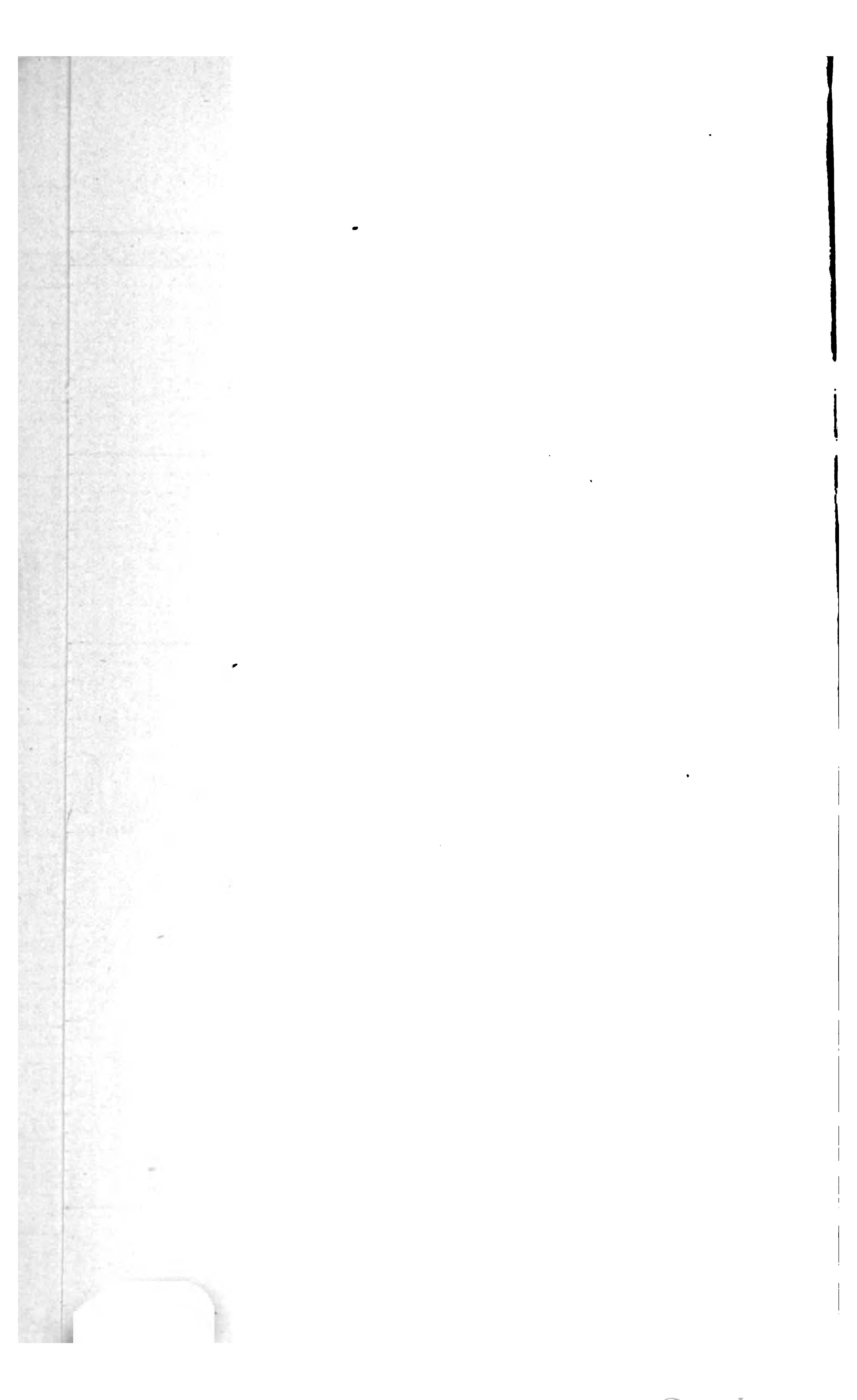
Tuberculin 0.2


12
13
14
15





Nr. 13 (W



354

16	17	18	14	20	21

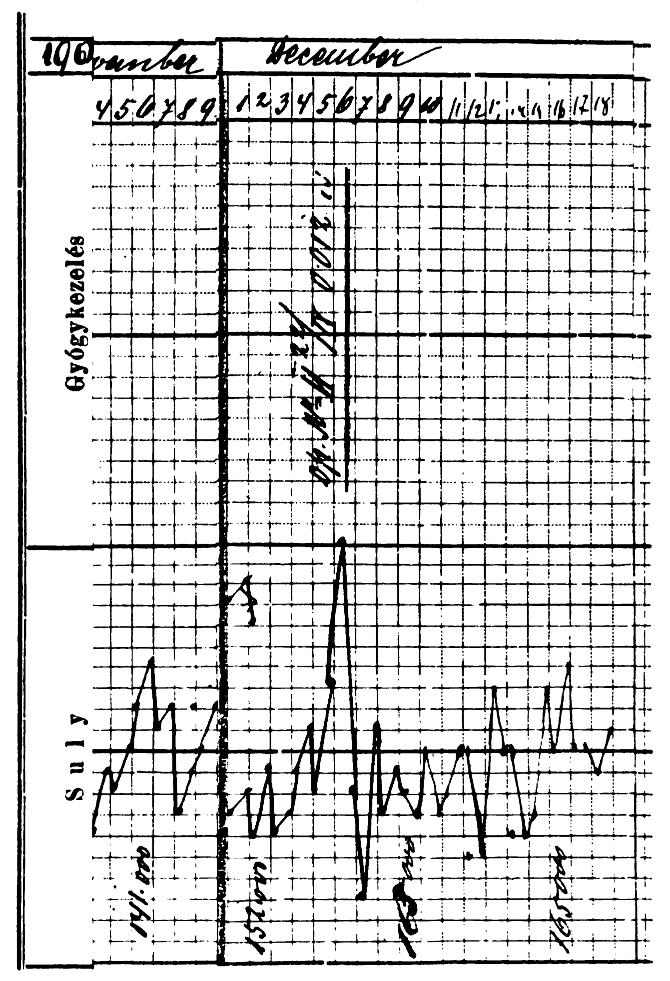
Tafel 11 c

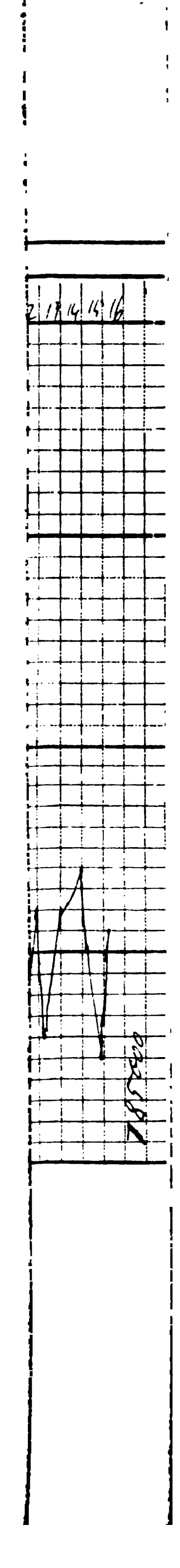
te alt. Künstlich ernähr

Novemb.

12 13 14 15 | 22 23 24 25 26 27 | 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31

4 Monate alt. Künstlich ernährt.





BEITRÄGE
ZUR
EXPERIMENTELLEN THERAPIE
HERAUSGEGEBEN
VON
PROF. DR. E. v. BEHRING, WIRKLICHER GEHEIMER RATH
DIRECTOR DES INSTITUTS FÜR HYGIENE UND EXPERIMENTELLE THERAPIE
DER UNIVERSITÄT MARBURG.

HEFT 8.

Tuberculoseentstehung, Tuberculosebekämpfung und Säuglingsernährung.

Von

E. v. Behring.

BERLIN 1904.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW. UNTER DEN LINDEN 68.

Inhalt.

(Ausgegeben: 10. IV. 04.)

I.

Vorrede.

Mit dem Inhalt des vorliegenden Heftes meiner „Beiträge" verfolge ich mehrere ganz bestimmte Ziele.

Er soll einestheils dazu dienen, Veterinärärzten und praktischen Landwirthen die wissenschaftlichen Principien meiner Kälberaufzucht-Reform und meiner Tuberculoseschutzimpfungen verständlich zu machen, sowie die technische Durchführung meiner Massnahmen im Interesse einer rationellen Tuberculosetilgung zu erleichtern. Anderntheils ist er eine Streitschrift und Vertheidigungsschrift gegenüber meinen medicinischen Gegnern.

Wenn mich nicht Alles täuscht, werde ich bei der Verfolgung meiner Tuberculosetilgungsmethode in der Landwirthschaft grosse Hindernisse nicht mehr zu überwinden haben. Die Vortheile, welche meine Rinderschutzimpfung und Milchconservirung (mit Hilfe eines geringen Formaldehydzusatzes) dem Landwirth darbieten, sind so offenkundig geworden, dass ich darüber nicht mehr viel zu sagen brauche.

Anders steht es mit der Nutzanwendung meiner an Rindern gemachten therapeutischen Erfahrungen für tuberculosebedrohte Menschen.

Da stehe ich vor einem Kampf, von dem ich mit Sicherheit voraussagen kann, dass er schwerer für mich auszufechten sein wird, als Alles, was ich bei der Einführung der Diphtherieserumtherapie an sachlichen und persönlichen Hindernissen habe überwinden müssen.

So will ich denn wenigstens nach meinem besten Wissen und Können vorarbeiten, um gerüstet auf dem Kampfplatz zu erscheinen.

Mein Kampf wird auszufechten sein mit vielen medicinischen Autoritäten auf dem Gebiet der Tuberculosetilgungsversuche beim Menschengeschlecht.

Es gilt da, medicinische und hygienische Dogmen, welche ich für irrig halte, und welche nach meiner Ueberzeugung dem Fortschritt ärztlichen Könnens hinderlich sind, blosszulegen und auszurotten.

Es gilt, neue Lehren dem ärztlichen und nichtärztlichen Publikum verständlich und annehmbar zu machen auf Kosten vieler Lehrmeinungen, die als festgefügte und scheinbar unzerstörbare Grundlage akademischer Vorträge bisher gegolten haben.

Es gilt vor Allem aber die Neueinführung solcher schützender und heilender Maassnahmen zum Zweck der Tuberculosetilgung, die nicht vereinbar sind mit hygienischen und therapeutischen Tuberculosebekämpfungs-

methoden, deren Wirksamkeit und Unentbehrlichkeit von hervorragenden medicinischen Führern behauptet und in weiten Volkskreisen geglaubt wird.

Den in dem vorliegenden 8. Hefte meiner „Beiträge“ zusammengefassten Aufsätzen, welche sich mit der Tuberculosefrage beschäftigen, möchte ich nun einige Erörterungen methodischen und grundsätzlichen Inhalts vorausschicken. Ich bezwecke damit die Vorwegnahme mancher Erwiderungen auf Einwände ganzer Gruppen von Gegnern. Vieles, was ich hier sagen wollte, habe ich in vollendeter Klarheit ausgedrückt gefunden in dem klassischen Buch „Introduction à l'étude de la médecine expérimentale“ (Paris, Librairie Ch. Delegrave. 1898) von Claude Bernard, dem eigentlichen Schöpfer des wissenschaftlichen Thierexperiments und dem Begründer einer wissenschaftlichen Medicin.

Ich habe die Claude Bernard entlehnten Aussprüche numerirt, um gelegentlich in meinen Auseinandersetzungen mit kritischen Gegnern durch den Hinweis auf einzelne Citat-Nummern mir eigene Antworten zu ersparen.

Was ich selbst hier vorbringe, ist zum Theil schon für meinen Casseler Vortrag ausgearbeitet, aber auf der Casseler Naturforscherversammlung (27. IX. 03) von mir nicht vorgetragen worden.

Wenn ich in diesem Hefte verschiedene Tuberculosefragen erörtere, so muss ich gleich von vornherein erklären, dass ich nicht in der Lage bin, ein abgerundetes Ganzes, eine Theorie der Tuberculoseentstehung und ein System der Tuberculosebekämpfung zu bieten. Wollte ich das thun, dann müsste ich die unübersehbare Zahl von Einzelforschungen hervorragender Gelehrter aller Länder zu einem einheitlichen Bilde verschmelzen und zu diesem Zweck ein Thatsachen- und Hypothesenmaterial kritisch verarbeiten, welches in bibliothekenfüllenden Büchern niedergelegt ist. Einer solchen Aufgabe fühle ich mich nicht gewachsen: auch halte ich sie nicht für lohnend genug angesichts der Thatsache, dass jeder Systematisirungsversuch nur einen provisorischen Werth hat. Systeme existiren ja nur in den Köpfen ihrer Erfinder und deren Adepten. Die Natur spottet aller menschlichen Systeme und stösst sie über den Haufen, indem sie den künstlich verschärften Sinnesorganen immer neue Ueberraschungen bereitet, die in den Rahmen älterer Anschauungsweisen nicht hineinpassen wollen. Die Naturforschung wird dann am sichersten fortschreiten, wenn sie auch die imponirendsten Systeme nicht anders beurtheilt, als unter Voraussetzung ihres provisorischen Charakters.

Leichter wäre es mir, meine eigenen Forschungsergebnisse in logisch geordneter Folge darzubieten und meine eigene theoretische Betrachtungsweise, betreffend die Entstehung und Bekämpfung tuberculöser Erkrankungen, durch Mittheilung experimentell festgestellter Thatsachen systematisch zu begründen. Ausgehend von meiner Ueberzeugung, dass die Lungenschwindsucht des Menschen in der Regel ihren Ursprung ableitet von einer im frühesten Kindesalter stattgefundenen Durchwanderung der Tuberkelbazillen durch die Schleimhäute des Verdauungsapparates, werde ich in der That in meinen phthisiogenetischen Leitsätzen einen Bekämpfungsplan entwickeln, der die Elemente einer Tuberculosetheorie

und eines systematischen Tuberculosebekämpfungsprogramms unverkennbar enthält.

Es existirt ein halb scherzhaftes, halb ernstgemeintes Urtheil aus dem Pasteur-Institut über den Werth von naturwissenschaftlichen Hypothesen. Bekanntlich hat Pasteur nicht bloss einen epochemachenden Einfluss ausgeübt auf die Kunst der Krankheitsverhütung und Krankheitsheilung, sondern er war auch unerschöpflich in der Construction von immer neuen Hypothesen. Im allgemeinen hütete er sich aber aufs Sorgfältigste, seinen Hypothesen den Rang einer dogmatischen Theorie zuzuertheilen. Im allgemeinen dienten ihm Hypothesen bloss dazu, um neue Versuchsanordnungen zu erfinden zum Zweck der Aufdeckung bis dahin unbekannter kausaler Zusammenhänge auf seinen vielseitigen Arbeitsgebieten. Wenn seine Hypothesen das geleistet hatten, dann waren sie für ihn erledigt, und seine Publikationen beschränkten sich in der Regel auf die Thatsachendarstellung. Er liess die Hypothesen fallen, wie man das luftige Baugerüst fallen lässt, wenn der Bau fertig dasteht.

Aber der Mittheilung seiner Schutzimpfungsmethoden gab er auch seine zu einer Theorie verarbeiteten Hypothesen mit auf den Weg, in Gestalt der sogenannten Erschöpfungstheorie, welche besagt, dass beispielsweise der Milzbrandschutz vorgeimpfter Schafe seine Ursache habe in der Aufzehrung bestimmter Stoffe des Schaforganismus durch die zu Schutzzwecken eingeimpften Milzbrandbacillen, solcher Stoffe nämlich, welche zum Leben der Milzbrandbacillen durchaus nothwendig, aber nur in begrenzter Menge in vivo vorhanden seien.

Dazu giebt es nun im Pasteur-Institut folgendes von seinem congenialen Mitarbeiter Roux herrührendes Dictum: „Nur einmal hat Pasteur eine Theorie veröffentlicht, und die war falsch.“ Sie war übrigens für Pasteur und seine Schüler längst abgethan, als sie noch immer weiter ein vielbesprochenes Dasein in den systematischen Darstellungen der Immunitätslehre fortführte. Und da möchte ich auf einen grossen Unterschied des Werthes von Hypothesen für schöpferische Geister und für die Systematiker aufmerksam machen. Für jene giebt es nur Arbeitshypothesen, d. h. Hypothesen zum Zweck der Entdeckung von Mitteln und Methoden für die fortschreitende Beherrschung der Naturkräfte. „Maitriser la nature“ ist das Ziel des auf dem Gebiete der Naturforschung schöpferischen Geistes. In der systematisirenden Wissenschaft dagegen haben wir es mit Denkhypothesen zu thun. Ausgehend von einer als absolut richtig hingestellten, gewissermaassen heilig gesprochenen, zu einem unantastbaren Dogma erhobenen Hypothese wird deduktiv ein System geschaffen. Hinterher mag noch so viele und noch so geistreiche Naturbeobachtung hinzukommen, es bleibt beim System, und wer sich darin verfangen hat, dessen Sinne sind, trotz aller angeborenen und weiter entwickelten Schärfe innerhalb des Systems, blind für Alles, was ausserhalb des Systems liegt.

Die Geschichte der Tuberculose und ihrer Bekämpfung ist reich an Beispielen von unfruchtbaren und den Fortschritt hindernden Systematisirungsversuchen. Alle sind sie nach kürzerem oder längerem Bestehen in sich zusammengestürzt, und es ist oft nicht leicht, aus ihren Trümmern die noch brauchbaren Bausteine für Neubauten herauszusuchen. Auch Virchow's unvergleichliche Lebensarbeit auf dem Tuberculosegebiet

kann heut zu Tage schwer von uns in ihrer ganzen Bedeutung gewürdigt werden, weil Virchow's systematische Darstellungsweise sich nicht als dauernd brauchbar erwiesen hat und man nun überall Wirkliches von dem, was das Denken hinzuthat, mühsam erst säubern muss. So weisen mich die Geschichte der Medicin und die eigene Erfahrung unwiderstehlich darauf hin, Thatsächliches und Hypothetisches aufs schärfste von einander zu trennen, nicht bloss in meinem Laboratorium, sondern auch in meinen Veröffentlichungen.

Diese einleitenden Worte mögen mich entschuldigen, wenn ich scheinbar Zusammenhangloses nebeneinander stelle, und wenn meine Aufsätze des streng logischen Aufbaues entbehren. Es liegt das in der Natur der Sache. Ich habe in dem endlosen Meer der Tuberculosephänomene hier und da das Senkblei experimenteller Forschung eingetaucht, um auf festen Grund zu kommen; ich habe mich bemüht, an manchen Stellen Werthvolles zu entdecken, an die Oberfläche zu fördern und für unsere menschlichen Bedürfnisse nutzbar zu machen; und davon will ich hier berichten; aber eine zusammenhängende Beschreibung des ganzen Forschungsgebietes kann ich nicht liefern.

In den einzelnen Aufsätzen dieses Heftes sind zwar sehr verschiedene Tuberculosefragen Gegenstand der Besprechung. Einige leitende Gedanken kehren aber immer wieder, und ich will den Versuch zur Charakterisirung meiner Hauptleitmotive schon an dieser Stelle unternehmen.

Obenan steht meine Ueberzeugung von der überwiegenden Bedeutung der Infection mit Tuberculosevirus im Säuglingsalter für die Phthisiogenese beim Menschen und beim Rinde. Nicht dass ich die Möglichkeit der Entstehung einer typischen Lungenschwindsucht auch ohne voraufgegangene Säuglingsinfection bestreite. Aber wie gegenwärtig in Kulturländern die Verhältnisse liegen, vertrete ich die Lehre, dass in Wirklichkeit die überwiegende Mehrzahl der an tuberculöser Lungenschwindsucht leidenden Individuen eine infantile Infection mit Tuberkelbacillen erlitten hat.

Zum Beweise dieser Lehre werde ich im nächstfolgenden Tuberculoseheft meiner „Beiträge“ ein geordnetes Material von statistischen und experimentellen Forschungsergebnissen veröffentlichen.[1]) Dabei wird viel die Rede sein von den Methoden zur Feststellung infantiler Tuberculose-Infectionen, welche weder klinisch noch auf dem Sectionstisch diagnosticirt werden; von der diagnostischen Verwerthung der grossen Koch'schen Entdeckung eines löslichen Tuberculosegiftes, unter Anwendung einer dem jugendlichen Lebensalter angepassten Prüfungsdosis; von der Arloing'schen Blutprüfungsmethode; von Immunitäts-Reactionen verschiedener Art. Es trifft sich sehr glücklich, dass ich zur Ausarbeitung der hierhergehörigen Methoden die jugendlichen Individuen des Rindergeschlechts benutzen kann, welche nicht bloss im Interesse des Menschengeschlechts als Opferthiere der Wissenschaft dienen sollen, sondern auch um ihrer selbst willen einer Frühdiagnose — zwischen

---

1) In demselben Heft sollen auch die Ergebnisse meiner Milcharbeiten im Zusammenhang mitgetheilt werden.

dem 2. bis 4. Monate — zweckmässig unterzogen werden, wenn man für die Prognose der Schutzimpfungs-Leistungen sichere Anhaltspunkte gewinnen will.

Ich glaube jetzt schon sagen zu können, dass speciell die an Kälbern auszuarbeitenden diagnostischen Blutuntersuchungen auch zur Entscheidung der Frage, ob bei Kindern eine Infection mit Tuberkelbacillen stattgefunden hat oder nicht, ohne Schwierigkeit verwerthbar sein werden.

Die infantile Infection mit Tuberculosevirus kann — je nach der Virulenz der Tuberkelbacillen, je nach dem aufgenommenen Quantum, je nachdem die Bacillen nur einmal oder öfters in die Säftemasse hineingelangen, je nach den chemischen und physikalischen Schädigungen, die sie vor der Aufnahme in das Blut und in die Organe erleiden, je nach der Eintrittspforte in die bedrohten Organe u. s. w. — ganz verschiedene Folgezustände bedingen. Sie kann akut verlaufende generelle Krankheit schon im frühen Kindesalter bewirken; sie kann zu den chronischen Zuständen der manifesten Skrofulose mit Ausgang in relative Heilung, zu localisirten Tuberculoseprocessen der verschiedensten Art und zur Lungentuberculose führen. Sie kann klinisch latente Erkrankungszustände bedingen, die wir bis jetzt beim Menschen nur durch die Feststellung einer Tuberculinüberempfindlichkeit gelegentlich diagnosticiren konnten. Sie kann aber auch, wie ich bei Rindern gefunden habe, Immunität ohne nachweisbare Tuberculinüberempfindlichkeit erzeugen. Und endlich ist damit zu rechnen, dass Infectionen vorkommen, die eine Aufnahme des Virus in die Gewebssäfte gar nicht zur Folge haben, wenn beispielsweise die in den Tubus alimentarius gelangten Tuberkelbacillen mit dem Darminhalt nach aussen befördert werden.

Mit diesen so sehr verschiedenen Möglichkeiten der Folgeerscheinungen nach der intantilen Aufnahme von Tuberculosevirus in die Eingangspforten für die Körperhöhlen steht in intimem Zusammenhang meine Auffassung von der sehr verschiedenen prognostischen Bedeutung additioneller Infectionen im juvenilen, virilen und senilen Lebensalter.

Der grade für die richtige Würdigung des Schicksals tuberculoseinficirter Individuen so wichtige Dispositionsbegriff wird erst dann zutreffend interpretirt werden können, wenn wir gelernt haben werden, den wirklichen Eintritt der oben aufgezählten Möglichkeiten statistisch einigermassen zuverlässig abzuschätzen.

Eine statistische Aufgabe erwächst uns auch, wenn es sich um die Entscheidung der Frage handelt, ob Menschen und Thiere, nach epidemiologisch und epizootiseh erfolgter Infection von der Mundhöhle aus, vorwiegend einem primär-pulmonalen oder primär-intestinalen Bacillenimport zum Opfer fallen.

Ich selbst behaupte mit Entschiedenheit, dass bisher der primärpulmonale Tuberculoseentstehungsmodus überschätzt und der primärintestinale Entstehungsmodus unterschätzt worden ist. Und zwar gilt diese meine Behauptung insbesondere für das frühe Säuglingsalter, wo mit der Milch am häufigsten die Tuberkelbacillen in die oberhalb und unterhalb des Magens gelegenen Theile des Verdauungsapparates ge-

langen, sei es, dass die Bacillen schon in der aus der Brustdrüse entleerten Milch enthalten sind oder secundär irgendwie in sie hineingelangen, bevor sie vom Säugling genossen wird, oder dass sie mit ursprünglich tuberkelbacillenfreier Milch von den durch Contactinfection und Luftinfection mit Tuberkulosevirus behafteten Mundtheilen hinuntergespült werden.

Die besondere Disposition neugeborener Individuen zur Aufnahme der Milchtuberkelbacillen in die Lymphgefässe und Blutgefässe erblicke ich in der relativen Schutzlosigkeit der Säuglingsschleimhäute gegenüber den auf ihre Oberfläche gelangenden corpusculären Schädlichkeiten.

Ich behaupte nämlich, dass — bei gegebener aërogener und alimentärer Aufnahme von krankmachendem Tuberculosevirus in die Mundhöhle neugeborener und erwachsener Individuen — die neugeborenen Thiere und Menschen sich anders verhalten wie erwachsene. Denn bei Neugeborenen bestehen normalerweise Continuitätsunterbrechungen der Schleimschicht des Tubus alimentarius; Erwachsene dagegen besitzen normalerweise eine continuirliche Schleimschicht auf der inneren Oberfläche des Intestinaltractus. Deswegen werden Tuberkelbacillen die intestinalen Schleimhäute neugeborener Individuen leicht passiren können und in das Gefässsystem aufgenommen werden; bei erwachsenen Individuen müssen dagegen erst besondere Voraussetzungen erfüllt sein, z. B. das Vorhandensein abnormer Continuitätsunterbrechungen, im Gefolge von Verletzungen und Entzündungen, wenn eine lymphogene und hämatogene intestinale Infection, oder eine localisirte intestinale Erkrankung nach dem aerogenen und alimentären Bacillenimport erfolgen soll. Ich stelle die relative Schutzlosigkeit des Tubus alimentarius gegenüber dem Eindringen corpusculärer Schädlichkeiten infolge der mangelhaften Ausbildung einer Schleimdecke auf seiner inneren Oberfläche für die Tuberculosefrage in den Vordergrund, weil im Säuglingsalter der Mund und der Magen die Haupteingangspforte für das Tuberculosevirus sind.

Weigert hat aber schon vor 20 Jahren darauf aufmerksam gemacht, dass ein mangelhafter Oberflächenschutz im frühen Kindesalter auch in Bezug auf den Respirationstractus und die äussere Körperbedeckung sich geltend macht. In seinem Vortrage auf der Freiburger Naturforscherversammlung sagte er hierüber:

„Gerade in Bezug hierauf“ (sc. auf die Benutzung der Lymphbahnen durch das Tuberkelgift) „bestehen wesentliche Differenzen zwischen Erwachsenen und Kindern. Bei Erwachsenen finden wir z. B. so häufig die bekannten tuberculös afficirten Lymphgefässe von Darmgeschwüren ausgehend, während die zugehörigen Lymphdrüsen relativ geringe Veränderungen zeigen. Bei Kindern hingegen sehen wir oft umgekehrt die Mesenterialdrüsen ungemein stark verkäst, geschwollen, während in den zuführenden Lymphgefässen, ja auch im Wurzelgebiete derselben gar keine nachweislichen Processe zu eruiren sein können. Um Missverständnisse zu vermeiden, will ich gleich bemerken, dass solche Zustände auch manchmal bei Erwachsenen vorkommen und umgekehrt, aber im allgemeinen sind gerade die starken Lymphdrüsenaffectionen dem frühen Kindesalter eigenthümlich bei auffallender Intaktheit der zuführenden Lymphgefässe und des Wurzelgebietes derselben. Man möchte demnach meinen, dass das

Tuberkelgift bei Kindern viel leichter in die Eintrittspforten der Lymphgefässe an den hier in Betracht kommenden Schleimhäuten eindringt, d. h. leichter resorbirt wird, so dass es auf den letzteren garnicht erst liegen bleibt, bis es bei seiner ja so langsamen Vermehrung seine Wirkungen äussern könnte, während das bei Erwachsenen nicht zutrifft. Ferner könnte man aus dem Angegebenen den Schluss ziehen, dass auch in den Lymphgefässen selbst die Passage zu den Drüsen bei Kindern leichter erfolgt, sodass auch die Ersteren deshalb weniger afficirt werden können, weil das Gift, ohne liegen zu bleiben, bis zu den Drüsen fortgeführt wird. Ob diese Differenzen durch anatomisch-physiologische Verhältnisse oder durch andere Momente bedingt werden, bleibt der Forschung vorbehalten. Jedenfalls ist das aber nicht etwa, woran noch besonders erinnert werden soll, nur für die Darmschleimhaut und die von ihr abhängigen Drüsen zutreffend, sondern auch für die Bronchien, die Lungen, den Mund, ja die äussere Haut vielleicht. Für die Lungen möchte ich noch speciell darauf hinweisen, dass bei Kindern auffallend häufig die Erkrankung derselben nicht, wie bei Erwachsenen, eine primäre ist, sondern erst von den Bronchial- und Lungendrüsen auf das Gewebe der Lunge per contiguitatem übergreift . . . . ."

Wir haben, wie es scheint, in diesem Falle es mit eimem gesetzmässigen Verhalten in der Biologie zu thun, wonach das Bedürfniss die organischen Bildungen und ihre Functionen regulirt, derart, dass die Schutzvorrichtungen mechanischer und chemischer Art im fötalen Leben nur in der Anlage (potentiell) vorhanden sind; effectiv aber erst zu Tage treten, wenn das Individuum sich im Kampf um's Dasein die Waffen schmieden muss, um trotz aller ihm drohenden Gefahren dem Verderben entgehen zu können. Erst mit dem Austritt aus dem Mutterleibe beginnt das neugeborene Individuum, je nach Bedarf, seine vielen Nuditäten zu bedecken, Fermente sowie andere Antikörper zu produciren, den Gebrauch seiner Bewegungsorgane zu erlernen und seine Sinnesimpfindungen zu ordnen zu der Function, welche wir Verstand oder Vernunft nennen — zum Zweck der kampfbereiten Stellungnahme gegenüber den unendlich vielen, und unter den verschiedenen Lebensverhältnissen mannigfach wechselnden Angriffen seitens der Aussenwelt.

Man mag noch so geistreich darum bemüht sein, den Zweckbegriff auszuschalten aus dem Weltgetriebe und aus dem unbewussten Individualleben; „tamen usque recurret"!

Je länger ich bestrebt bin, einen heilsamen Einfluss auszuüben auf den uns Menschen unerwünschten Ablauf von Naturprocessen, speciell auf dem Gebiet krankhafter Lebenserscheinungen, um so mehr finde ich eine unerschöpfliche Fundgrube für Heilkunststücke und Schutzvorrichtungen, wenn ich nachforsche, wie die Natur es macht, um bei Endzielen anzugelangen, die uns Menschen erstrebenswerth scheinen. Der Natur ihre Kunststücke ablauschen und sie zielbewusst nachahmen zu können, das scheint mir überhaupt die dankbarste Aufgabe für einen Naturforscher zu sein!

Was bleibt übrig von allen medicinischen Theorien und Systemen, wenn auch bloss 100 Jahre vergangen sind? Die nach dem Urtheil der Zeitgenossen glanzvollsten Namen medicinischer Theoretiker und theoretisirender Praktiker, zu deren Füssen in England, Frankreich, Deutschland und Oesterreich um die Wende des abgelaufenen Jahrhunderts die studirende Jugend und alte Aerzte sich vereinigten, um staunend und weihevoll neue Weisheiten zu vernehmen, — sie fallen mehr und mehr der Vergessenheit anheim. Aber um den Namen des nur wenig gegelehrten Jenner verdichtet sich, je länger es dauert, immer mehr die Gloriole eines Wohlthäters der Menschheit; und das ist durchaus gerecht.

Denn Jenner lehrte uns einen Ewigkeitsgedanken der schaffenden Natur nachdenken und diesen Gedanken willkürlich in die Wirklichkeit übersetzen, indem er für einen Einzelfall, für die Pockenplage, zeigte, wie man es machen muss, um die Menschheit gegen verheerende Seuchen zu schützen.

Menschengedanken vergehen; aber Naturgedanken, die man auch Naturgesetze oder Gottesgedanken nennen kann, bleiben für alle Zeiten bestehen.

Das ist der tiefe Sinn der Worte, welche in der Apostelgeschichte Kap. 5 Vers 38 und 39 dem Gamaliel in den Mund gelegt werden:

„Ist der Rath oder das Werk aus den Menschen, so wird's untergehen; ist's aber aus Gott, so könnt Ihr es nicht dämpfen."

Ich gebrauche ungern das Wort „Naturgesetz", weil das, was man gewöhnlich so nennt, nicht viel mehr ist, als eine vergängliche Menschensatzung, entsprungen des Menschen eigenem Geist, und weil wir so wenig davon wissen können, welchen Gesetzen der Geist in der Natur folgen mag.

Zweifellos aber können wir im Werden und Wirken der Naturphänomene Regelmässigkeiten entdecken, auf deren Wiederkehr unter gegebenen Bedingungen wir mit grosser Zuversicht rechnen können, derart, dass wir bei genauer Kenntniss solcher Regelmässigkeiten sogar zukünftige Dinge und Ereignisse voraussagen, durch Ausschaltung bestimmter Hemmnisse beschleunigen und durch Einschaltung von Widerständen verlangsamen können.

Einige von diesen Regelmässigkeiten sind so gut und dauerhaft determinirt, dass wir von Naturnothwendigkeiten sprechen dürfen.

Ueber diesen Gegenstand, über den Geltungsbereich menschlicher Logik und über ihre Beziehungen zu naturnothwendigen Sachverhältnissen, hat wohl Niemand Besseres gesagt wie Claude Bernard, von welchem ich einige Aussprüche hierüber und über andere grundsätzliche Fragen wörtlich wiedergeben will.

1.

„Chaque homme se fait de prime abord des idées sur ce qu'il voit, et il est porté à interpréter les phénomènes de la nature par anticipation, avant de les connaître par expérience. Cette tendance est spontanée; une idée préconçue a toujours été et sera toujours le premier élan d'un esprit investigateur. Mais la méthode expérimentale a pour objet de transformer cette conception à priori, fondée sur une intuition

ou un sentiment vague des choses, en une interprétation à posteriori établie sur l'étude expérimentale des phénomènes. C'est pourquoi on a aussi appelé la méthode expérimentale, la méthode à posteriori.

L'homme est naturellement métaphysicien et orgueilleux; il a pu croire que les créations idéales de son esprit qui correspondent à ses sentiments représentaient aussi la réalité. D'où il suit que la méthode expérimentale n'est point primitive et naturelle à l'homme, et que ce n'est qu'après avoir erré longtemps dans les discussions théologiques et scolastiques qu'il a fini par reconnaître la stérilité de ses efforts dans cette voie. L'homme s'aperçut alors qu'il ne peut dicter des lois à la nature, parce qu'il ne possède pas en lui-même la connaissance et le criterium des choses extérieurs, et il comprit que, pour arriver à la vérité, il doit, au contraire, étudier les lois naturelles et soumettre ses idées, sinon sa raison, à l'expérience, c'est-à-dire au criterium des faits. Toutefois, la manière de procéder de l'esprit humain n'est pas changée au fond pour cela. Le métaphysicien, le scolastique et l'expérimentateur procèdent tous par une idée à priori. La différence consiste en ce que le scolastique impose son idée comme une vérité absolue qu'il a trouvée, et dont il déduit ensuite par la logique seule toutes le conséquences. L'expérimentateur, plus modeste, pose au contraire son idée comme une question, comme une interprétation anticipée de la nature, plus ou moins probable, dont il déduit logiquement des conséquences qu'il confronte à chaque instant avec la réalité au moyen de l'expérience. Il marche ainsi des vérités partielles à des vérités plus générales, mais sans jamais oser prétendre qu'il tient la vérité absolue. Celleci, en effet si on la possédait sur un point quelconque, on l'aurait partout; car l'absolu ne laisse rien en dehors de lui."

2a.

„Toutefois, quand il s'agit de la médecine et des sciences physiologiques, il importe de bien déterminer sur quel point doit porter le doute, afin de le distinguer du scepticisme et de montrer comment le doute scientifique devient un élément de plus grande certitude. Le sceptique est celui qui ne croit pas à la science et qui croit à lui-même; il croit assez en lui pour oser nier la science et affirmer qu'elle n'est pas soumise à des lois fixes et déterminées. Le douteur est le vrai savant; il ne doute que de lui-même et de ses interprétations, mais il croit à la science; il admet même dans les sciences expérimentales un criterium ou un principe scientifique absolu. Ce principe est le déterminisme des phénomènes, qui est absolu aussi bien dans les phénomènes des corps vivants que dans ceux des corps bruts, ainsi que nous le dirons plus tard."

2b.

„Nous n'agissons jamais sur l'essence des phénomènes de la nature, mais seulement sur leur déterminisme, et, par cela seul que nous agissons sur lui, le déterminisme diffère du fatalisme sur lequel on ne saurait agir. Le fatalisme suppose la manifestation nécessaire d'un phénomène indépendamment de ses

conditions, tandis que le déterminisme est la condition nécessaire d'un phénomène dont la manifestation n'est pas forcée. Une fois que la recherche du déterminisme des phénomènes est posée comme le principe fondamental de la méthode expérimentale, il n'y a plus ni matérialisme, ni speritualisme, ni matière brute, ni matière vivante; il n'y a que des phénomènes dont il faut déterminer les conditions, c'est-à-dire les circonstances qui jouent par rapport à ces phénomènes le rôle de cause prochaine. Au delà il n'y a plus rien de déterminé scientifiquement; il n'y a que des mots, qui sont nécessaires sans doute, mais qui peuvent nous faire illusion, et nous ne sommes pas constamment en garde contre les pièges qui notre esprit se tend perpétuellement à lui-même.

2c.

„La critique expérimentale doit se prémunir non seulement contre la croyance aus théories, mais éviter aussi de se laisser égarer en accordant trop de valeur aux mots que nous avons créés pour nous représenter les prétendues forces de la nature. Dans toutes les sciences, mais dans les sciennes physiologique plus que dans toutes les autres, on est exposé à se faire illusion sur les mots. Il ne faut jamais oublier que toutes les qualifications de forces minéralès ou vitales données aux phénomènes de la nature ne sont qu'un langage figuré dont il importe que nous ne soyons pas les dupes. Il n'y a de réel que les manifestations phénomènes et les conditions de ces manifestations qu'il s'agit de déterminer; c'est là ce que la critique expérimentale ne doit jamais perdre de vue. En un mot, la critique expérimentale met tout en doute, excepté le principe du déterminisme scientifique et rationnel dans les faits.“

3.

„La loi nous donne le rapport numérique de l'effet à sa cause, et c'est là le but auquel s'arrête la science. Lorsqu'on possède la loi d'un phénomène, on connait donc non seulement le déterminisme absolu des conditions de son existence, mais on a encore les rapports qui sont relatifs à toutes ses variations, de sorte qu'on peut prédire les modifications de ce phénomène dans toutes les circonstances données.

Comme corollaire de ce qui précède, nous ajouterons que le physiologiste ou le médecin ne doivent pas s'imaginer qu'ils ont à rechercher la cause de la vie ou l'essence des maladies. Ce serait perdre complètement son temps à poursuivre un fantôme. Il n'y a aucune réalité objective dans les mots vie, mort, santé, maladie. Ce sont des expressions littéraires dont nous nous servons parce qu'elles représentent à notre esprit l'apparence de certains phénomènes. Nous devons imiter en cela les physiciens et dire comme Newton, à propos de l'attraction: „Les corps tombent d'aprés un mouvement accéléré dont on connait la loi: voilà le fait, le réel. Mais la cause première qui fait tomber ces corps est absolument inconnue. On peut dire, pour se représenter le phénomène à l'esprit, que les corps tombent comme

s'il y avait une force d'attraction qui les sollicite vers le centre de la terre, quasi esset attractio. Mais la force d'attraction n'existe pas, ou on ne la voit pas, ce n'est qu'un mot pour abréger le discours. De même quand un physiologiste invoque la force vitale ou la vie, il ne la voit pas, il ne fait que prononcer un mot; le phénomène vital seul existe avec ses conditions matérielles, et c'est là la seule chose qu'il puisse étudier et connaître."

4a.

„De l'emploi du calcul dans l'étude des phénomènes des êtres vivants; des moyennes et de la statistique.

Enfin, il arrive quelquefois qu'l faut étendre l'expérimentation comparative en dehors de l'animal, parce que les causes d'erreurs peuvent aussi se rencontrer dans les instruments que l'on emploie pour expérimenter.

Je me borne ici à signaler et à définir le principe de l'expérimentation comparative; il sera développé à propos des cas particuliers dans le cours de cet ouvrage. Je citerai, dans la troisième partie de cette introduction, des exemples propres à démontrer l'importance de l'expérimentation comparative, qui est la véritable base de la médecine expérimentale; il serait facile en effet de prouver que presque toutes les erreurs expérimentales viennent de ce qu'on a négligé de juger comparativement les faits, ou de ce que l'on a cru comparables des cas qui ne l'étaient pas.

Dans les sciences expérimentales, la mesure des phénomènes est un point fondamental, puisque c'est par la détermination quantitative d'un effet relativement à une cause donnée que la loi des phénomènes peut être établie. Si en biologie on veut arriver à connaître les lois de la vie, il faut donc non seulement observer et constater les phénomènes vitaux, mais de plus il faut fixer numériquement les relations d'intensité dans lesquelles ils sont les uns par rapport aux autres.

Cette application des mathématiques aux phénomènes naturels est le but de toute science, parce que l'expression de la loi des phénomènes doit toujours être mathématique. Il faudrait pour cela que les données soumises au calcul fussent des résultats de faits suffisamment analysés, de manière à être sûr qu'on connaît complètement les conditions des phénomènes entre lesquels on veut établir une équation. Or, je pense que les tentatives de ce genre sont prématurées dans la plupart des phénomènes de la vie, précisément parce que ces phénomènes sont tellement complexes, qu'à côté de quelques-unes de leurs conditions que nous connaissons, nous devons non seulement supposer, mais être certain qu'il en existe une foule d'autres qui nous sont encore absolument inconnues. Je crois qu'actuellement la voie la plus utile à suivre pour la physiologie et pour la médecine est de chercher à découvrir des faits nouveaux, au lieu d'essayer de réduire en équations ceux que la science possède. Ce n'est point que je condamne l'application mathématique dans les phénomènes biologiques, car c'est par elle seule que, dans la suite, la science se constituera; seulement j'ai la conviction que l'équation générale est impossible pour le moment,

l'étude qualitative des phénomènes devant nécessairement précéder leur étude quantitative.

Les physiciens et les chimistes ont déjà essayé bien souvent de réduire au calcul les phénomènes physico-chimiques des êtres vivants. Parmi les anciens, aussi bien que parmi les modernes, des physiciens et des chimistes les plus éminents ont voulu établir les principes d'une mécanique animale et les lois d'une statistique chimique des animaux. Bien que les progrès des sciences physico-chimiques aient rendu la solution de ces problèmes plus abordable de nos jours que par le passé, cependant il me paraît impossible d'arriver actuellement à des conclusions exactes, parce que les bases physiologiques manquent pour asseoir tous ces calculs. On peut bien sans doute établir le bilan de ce que consomme un organisme vivant en aliments et de ce qu'il rend en excrétions, mais ce ne seront là que de purs résultats de statistique incapables d'apporter la lumière sur les phénomènes intimes de la nutrition chez les êtres vivants. Ce serait, suivant l'expression d'un chimiste hollandais, vouloir raconter ce qui se passe dans une maison en regardant ce qui entre par la porte et ce qui sort par la cheminée. On peut fixer exactement les deux termes extrêmes de la nutrition; mais si l'on veut ensuite interpréter l'intermédiaire qui les sépare, on se trouve dans un inconnu dont l'imagination crée la plus grande partie, et d'autant plus facilement que les chiffres se prêtent souvent merveilleusement à la démonstration des hypothèses les plus diverses. Il y a vingt-cinq ans, à mon début dans la carrière physiologique, j'essayai, je crois, un des premiers, de porter l'expérimentation dans le milieu intérieur de l'organisme, afin de suivre pas à pas et expérimentalement toutes ces transformations de matières que les chimistes expliquaient théoriquement. J'instituai alors des expériences pour rechercher comment se détruit dans l'être vivant le sucre, un des principes alimentaires les mieux définis. Mais, au lieu de m'instruire sur la destruction du sucre, mes expériences me conduisirent à découvrir qu'il se produit constamment du sucre dans les animaux, indépendamment de la nature de l'alimentation. De plus, ces recherches me donnèrent la conviction qu'il s'accomplit dans le milieu organique animal une infinité de phénomènes physico-chimiques très complexes qui donnent naissance à beaucoup d'autres produits que nous ignorons encore, et dont les chimistes ne tiennent par conséquent aucun compte dans leurs équations de statique.

Ce qui manque aux statiques chimiques de la vie ou aux diverses appréciations numériques que l'on donne des phénomènes physiologiques, ce ne sont certainement point les lumières chimiques ni la rigueur des calculs; mais ce sont leurs bases physiologiques qui, la plupart du temps, sont fausses par cela seul qu'elles sont incomplètes. On est ensuite conduit à l'erreur d'autant plus facilement qu'on part de ce résultat expérimental incomplet, et qu'on raisonne sans vérifier à chaque pas les déductions du raisonnement. Je vais citer des exemples de ces calculs que je condamne, en les prenant dans des ouvrages pour lesquels j'ai d'ailleurs la plus grande estime. MM. Bidder et Schmidt (de Dorpat) ont publié en 1852 des travaux très importants sur la

digestion et sur la nutrition. Leurs recherches contiennent des matériaux bruts, excellents et très nombreux; mais le déductions de leurs calculs sont souvent, selon moi, hasardées ou erronées" u. s. w.

4b.

„Je citerai un exemple emprenté à la chirurgie. Un grand chirurgien fait des opérations; il fait ensuite un relevé statistique des cas de mort et des cas de guérison, et il conclut, d'après la statistique, que la loi de la mortalité dans cette opération est de deux sur cinq. Eh bien, je dis que ce rapport ne signifie absolument rien scientifiquement et ne donne aucune certitude pour faire une nouvelle opération, car on ne sait pas si ce nouveau cas devra être dans les guéris ou dans le morts. Ce qu'il y a réellement à faire, au lieu de rassembler empiriquement les faits, c'est de les étudier plus exactement et chacun dans leur déterminisme spécial. Il faut examiner les cas de mort avec grand soin, chercher à y découvrir la cause des accidents mortels, afin de s'en rendre maître et d'éviter ces accidents. Alors, si l'on connaît exactement la cause de la guérison et la cause de la mort, on aura toujours la guérison dans un cas déterminé. On ne saurait admettre, en effet, que les cas qui ont eu des terminaisons différentes fussent identiques en tout point. Il y a évidemment quelque chose qui a été cause de la mort chex le malade qui a succombé, et qui ne s'est pas rencontré chez le malade qui guéri; c'est ce quelque chose qu'il faut déterminer, et alors on pourra agir sur ces phénomènes ou les reconnaître et les prévoir exactement; alors seulement on aura atteint le déterminisme scientifique. Mais ce n'est pas à l'aide de la statistique qu'on y arrivera; jamais la statistique n'a rien appris ni ne peut rien apprendre sur la nature des phénomènes. J'appliquerai encore ce que je viens de dire à toutes les statistiques faites pour connaître l'efficacité de certains remèdes dans la guerison des maladies. Outre qu'on ne peut pas faire le dénombrement des malades qui guérissent tout seuls, malgré le remède, la statistique n'apprend absolument rien sur le mode d'action du médicament ni sur le mécanisme de la guérison chez ceux où le remède aurait pu avoir une action.

Les coïncidences, dit-on, peuvent jouer dans les causes d'erreurs de la statistique un si grand rôle, qu'il ne faut conclure que d'après des grands nombres. Mais le médecin n'a que faire de ce qu'on appelle la loi des grands nombres, loi qui, suivant l'expression d'un mathématicien, est toujours vraie en général et fausse en particulier. Ce qui veut dire que la loi des grands nombres n'apprend jamais rien pour un cas particulier. Or, ce qu'il faut au médecin, c'est de savoir si son malade guérira, et la recherche du déterminisme scientifique seul peut le conduire à cette connaissance. Je ne comprends pas qu'on puisse arriver à une science pratique et précise en se fondant sur la statistique. En effet, les résultats de la statistique, même ceux qui sont fournis par les grands nombres, semblent indiquer qu'il y a dans les variations des phenomènes une compensation qui amène la loi; mais comme cette compensation est illimitée, cela ne peut jamais rien nous apprendre sur un cas particulier, même de l'aveu des mathématiciens; car ils admettent que, si la boule rouge est sortie cinquante fois

de suite, ce n'est pas une raison pour qu'une boule blanche ait plus de chance de sortir la cinquante et unième fois.

La statistique ne saurait donc enfanter que les sciences conjecturales; elle ne produira jamais les sciences actives et expérimentales, c'est-à-dire les sciences qui règlent les phénomènes d'après les lois déterminées. On obtiendra par la statistique une conjecture avec une probabilité plus ou moins grande, sur un cas donné, mais jamais une certitude, jamais une détermination absolue. Sans doute la statistique peut guider le pronostic du médecin, et en cela elle lui est utile. Je ne repousse donc pas l'emploi de la statistique en médecine, mais je blàme qu'on ne cherche pas à aller au delà et qu'on croie que la statistique doive servir de base à la science médicale; c'est cette idée fausse qui porte être que conjecturale, et ils en concluent que le médecin est un artiste qui doit suppléer à l'indéterminisme des cas particuliers par son génie, par son tact médical. Ce sont là des idées antiscientifiques contre lesquelles il faut s'élever de toutes ses forces, parce que ce sont elles qui contribuent à faire croupir la médecine dans l'état où elle est depuis si longtemps. Toutes les sciences ont nécessaiement commencé par être conjecturales: il y a encore aujourd'hui dans chaque science des parties conjecturales. La médecine est encore presque partout conjecturale, je ne le nie pas; mais je veux dire seulement que la science moderne doit faire ses efforts pour sortir de cet état provisoire qui ne constitue pas un état scientifique définitif, pas plus pour la médecine, que pour les autres sciences. L'état scientifique sera plus long à se constituer et plus difficile à obtenir en médecine, à cause de la complexité des phénomènes: mais le but du médecin savant est de ramener dans sa science comme dans toutes les autres l'indéterminé au déterminé. La statistique ne s'applique donc qu'à des cas dans lesquels il y a encore indétermination dans la cause du phénomène observé. Dans ces circonstances, la statistique ne peut servir suivant moi, qu'à diriger l'observateur vers la recherche de cette cause indéterminée, mais elle ne peut jamais conduire à aucune loi réelle. J'insiste sur ce point, parce que beaucoup de médecins ont grande confiance dans la statistique, et ils croient que, lorsqu'elle est établie sur des faits bien observés qu'ils considèrent comme comparables entre eux, elle peut conduire à la connaissance de la loi des phénomènes. J'ai dit plus haut que jamais les faits ne sont identiques; dès lors la statistique n'est qu'un dénombrement empirique d'observations.

En un mot, en se fondant sur la statistique, la médecine ne pourrait être jamais qu'une science conjecturale; c'est seulement en se fondant sur le déterminisme expérimental qu'elle deviendra une science vraie, c'est-à-dire une science certaine. Je considère cette idée comme le pivot de la médecine expérimentale, et, sous ce rapport, le médecin expérimentateur se place à un tout autre point de vue que le médecin dit observateur."

5a.

„Il faut éviter avec soin toute espèce de système, et la raison que, j'en trouve, c'est que les systèmes ne sont point dans la nature, mais seulement dans l'esprit des hommes. Le positivisme qui au nom de la science, repousse les systèmes philosophiques, a comme eux le tort d'être un système. Or, pour trouver la vérité, il suffit que le savant se mette en face de la nature et qu'il l'interroge en suivant la médecine expérimentale et à l'aide de moyens d'investigation de plus en plus parfaits. Je pense que, dans ce cas, le meilleur système philosophique consiste à ne pas en avoir.

Comme expérimentateur, j'évite donc les systèmes philosophiques, mais je ne saurais pour cela repousser cet esprit philosophique qui, sans être nulle part, et partout, et qui, sans appartenir à aucun système, doit régner non seulement sur toutes les sciences, mais sur toutes les connaissances humaines. C'est ce qui fait que, tout en fuyant les systèmes philosophiques, j'aime beaucoup les philosophes et je me plais infiniment dans leur commerce. En effet, au point de vue scientifique, la philosophie représente l'inspiration éternelle de la raison humaine vers la connaissance de l'inconnu. Des lors les philosophes se tiennent toujours dans les questions en controverse, et une découverte que nous faisons nous en montre beaucoup d'autres à faire; c'est ce sentiment qu'exprime Pascal sous une forme paradoxale peut-être quand il dit: „Nous ne cherchons, jamais les choses, mais la récherche des choses.“

5b.

Il faut savoir que toutes nos divisions de sciences ne sont pas dans la nature, elles n'existent que dans notre esprit, qui, à raison de son infirmité, est obligé de créer des catégories de corps et de phénomènes afin de mieux les comprendre en étudiant leurs qualités ou propriétés sous des points de vue spéciaux. Il en résulte qu'un même corps peut être étudié minéralogiquement, physiologiquement, pathologiquement, physiquement, chimiquement etc.“

5c.

„L'erudition mal comprise (ich übersetze diesen Begriff mit „Gelehrsamkeit“) a été et est encore un des plus grands obstacles à l'avancement des sciences expérimentales.“

5d.

„La science vraie n'existe que lorsque l'homme est arrivé à prévoir exactement les phénomènes de la nature et à les maitriser.“

5e.

„Ce serait absurde de croire qu'on doit aller chercher la science dans l'étude des livres que nous a légués le passé. On ne peut trouver là que l'histoire de l'ésprit humain, ce qui est tout autre chose.“

5f.

„Ce serait une grande illusion du médecin que de croire

qu'il connaît les maladies pour leur avoir donné un nom, pour les avoir classées ét decrites, de même que ce serait une illusion du zoologiste ou du botaniste que de croire qu'ils connaissent les animaux et les végétaux parce qu'ils les ont dénommés, catalogués, disséqués et renfermés dans un musée après les avoir empaillés, préparés ou desséchés. Un médecin ne connaîtra les maladies que lorsqu'il pourra agir rationnellement et expérimentalement sur elles; de même le zoologiste ne connaîtra les animaux que lorsqu'il expliquera et réglera les phénomènes de la vie. En résumé, il ne faut pas devenir les dupes de nos propres oeuvres."

6a.

„Un professeur illustre de Berlin, **Virchow,** a systematisé dans ces derniers temps la pathologie microscopique ..... L'anatomo-pathologiste suppose demontré que toutes les altérations anatomiques sont toujours primitives, ce que je n'admets pas croyant, au contraire, que très souvent l'altération pathologique est consécutive, et qu'elle est la conséquence ou le fruit de la maladie au lieu d'en être le germe; ce qui n'empêche pas que ce produit ne puisse devenir ensuite un germe morbide pour d'autres symptômes. Je n'admettrai donc pas que les cellules ou les fibres des tissus soient toujours primitivement atteintes; une altération morbide physico-chimique du milieu organique pouvant à elle seule amener le phénomène morbide à la manière d'un symptôme toxique qui survient sans lésion primitive des tissus, et par la seule altération du milieu.

Le point de vue anatomique est donc tout à fait insuffisant, et les altérations que l'on constate dans les cadavres après la mort donnent bien plutôt des caractères pour reconnaître et classer les maladies que des lésions capables d'expliquer la mort. Il est même singulier de voir combien les médecins en général se préoccupent peu de ce dernier point de vue, qui est le vrai point de vue physiologique. Quand un médecin fait une autopsie de fièvre typhoïde, par exemple, il constate les lésions intestinales et est satisfait. Mais, en réalité, cela ne lui explique absolument rien ni sur la cause de la maladie, ni sur l'action des médicaments, ni sur la raison de la mort. L'anatomie microscopique n'en apprend pas davantage, car, quand un individu meurt de tubercules, de pneumonie, de fièvre typhoïde, les lésions microscopiques qu'on trouve après la mort existaient avant et souvent depuis longtemps, la mort n'est pas expliquée par les éléments du tubercule ni par ceux des plaques intestinales, ni par ceux d'autres produits morbides; la mort ne peut être en effet comprise que parce que quelque élément histologique a perdu ses **propriétés physiologiques,** ce qui a amené à sa suite la dislocation des phénomènes vitaux."

6b.

„Quand l'hypothèse est soumise à la méthode expérimentale, elle devient une théorie; tandis que sil elle est soumise à la logique seule, elle devient un système."

6c.

„Une science qui s'arrêterait dans un système resterait stationnaire et s'isolerait, car la systématisation est un véritable enkystement scientifique, et toute partie enkystée dans un organisme cesse de participer à la vie générale de cet organisme. Les systèmes tendent donc à asservir l'esprit humain, et la seule utilité que l'on puisse, selon moi, leur trouver, c'est de susciter des combats qui les détruisent en agitant et en excitant la vitalité de la science. En effet, il faut chercher à briser les entraves des systèmes philosophiques et scientifiques, comme on briserait les chaînes d'un esclavage intellectuel."

7a.

„La première condition que doit remplir un savant qui se livre à l'investigation dans les phénomènes naturels, c'est de conserver une entière liberté d'esprit assise sur le doute philosophique. Il ne faut pourtant point être sceptique; il faut croire à la science, c'est-à-dire au déterminisme, au rapport absolut et nécessaire des choses, aussi bien dans les phénomènes propres aux êtres vivants que dans tous les autres; mais il faut en même temps être bien convaincu que nous n'avons ce rapport que d'une manière plus ou moins approximative, et que les théories que nous possédons sont loin de représenter des vérités immuables. Quand nous faisons une théorie générale dans nos sciences, la seule chose dont nous soyons certains, c'est que toutes ces théories sont fausses absolument parlant. Elle ne sont que des vérités partielles et provisoires qui nous sont nécessaires, comme des degrés sur lesquels nous nous reposons, pour avancer dans l'investigation."

7b.

„Dans les sciences il y a, au point de vue expérimental, des idées qu'on appelle à priori, parce qu'elles sont le point de départ d'un raisonnement expérimental; mais du point de vue de l'idéogénèse, ce sont en réalité des idées à posteriori."

7c.

„L'expérimentateur doit douter de son sentiment, c'est-à-dire de l'idée à priori ou de la théorie qui lui servent de point de départ; c'est pourquoi il est de précepte absolue de soumettre toujours son idée au criterium expérimental pour en contrôler la valeur. Mais quelle est au juste la base de ce criterium expérimental? Cette question pourra paraître superflue après avoir dit et répété avec tout le monde que ce sont les faits qui jugent l'idée et nous donnent l'expérience. Les faits seuls sont réels, dit-on, et il faut s'en rapporter à eux d'une manière entière et exclusive. C'est un fait, un fait brutal, répète-t-on encore souvent; il n'y a pas à raisonner, il faut s'y soumettre. Sans doute, j'admets que les faits sont les seules réalités qui puissent donner la formule à l'idée expérimentale et lui servir en même temps de contrôle; mais c'est à la condition que la raison les accepte. Je pense que la croyance aveugle dans le fait qui prétend faire taire la raison

est aussi dangereuse pour les sciences expérimentales que les croyances de sentiment ou de foi qui, elles aussi, imposent silence à la raison.

En un mot, dans la méthode expérimentale comme partout, le seul criterium réel est la raison.

Un fait n'est rien par lui-même, il ne vaut que par l'idée qui s'y rattache ou par la preuve qu'il fournit. Nous avons dit ailleurs que, quand on qualifie un fait nouveau de découverte, ce n'est pas le fait lui-même qui constitue la découverte, mais bien l'idée nouvelle qui en dérive; de même, quand un fait prouve, ce n'est point le fait lui-même qui donne la preuve, mais seulement le rapport rationnel qu'il établit entre le phénomène et sa cause. C'est ce rapport qui est la vérité scientifique et qu'il s'agit maintenant de préciser davantage."

7d.

„La découverte est l'idée neuve qui surgit à propos d'un fait trouvé par hasard ou autrement. Par conséquent, il ne saurait y avoir de méthode pour faire des découvertes, parce que les théories philosophiques ne peuvent pas plus donner le sentiment inventif et la justesse de l'esprit à ceux qui ne les possèdent pas, que la connaissance des théories acoustiques ou optiques ne peut donner une oreille juste ou une bonne vue à ceux qui en sont naturellement privés. Seulement les bonnes méthodes peuvent nous apprendre à développer et à mieux utiliser les facultés que la nature nous a dévolues, tandis que les mauvaises méthodes peuvent nous empêcher d'en tirer un heureux profit. C'est ainsi que le génie de l'invention, si précieux dans les sciences, peut être diminué ou même étouffé par une mauvaise méthode, tandis qu'une bonne méthode peut l'accroître et le développer. En un mot, une bonne méthode favorise le développement scientifique et prémunit le savant contre les causes d'erreurs si nombreuses qu'il rencontre dans la recherche de la vérité; c'est là le seul objet que puisse se proposer la méthode expérimentale."

7e.

„On a souvent dit que, pour faire des découvertes, il fallait être ignorant. Cette opinion fausse, en elle-même cache cependant une vérité. Elle signifie qu'il vaut mieux ne rien savoir que d'avoir dans l'esprit des idées fixes appuyées sur des théories dont on cherche toujours la confirmation en négligeant tout ce qui ne s'y rapporte pas."

7f.

„La science ne peut avancer que par révolution et par absorption des vérités anciennes dans une forme scientifique nouvelle."

7g.

„Les hommes médiocres sont ceux qui possèdent le plus de connaissances acqiuses."

8a.

„Pour les arts et les lettres, la personnalité domine tout. Il s'agit là d'une création spontanée de l'esprit, et cela n'a plus rien de commun avec la constatation des phénomènes naturels, dans lesquels

notre esprit ne doit rien créer. Le passé conserve toute sa valeur dans ces créations des arts et des lettres; chaque individualité reste immuable dans le temps et ne peut se confondre avec les autres.“

8b.

„Il n'ya pas d'artiste médecin, parcequ'il ne peut y avoir d'oeuvre d'art médical; ceux qui se qualifient ainsi, nuisent à l'avancement de la science médicale, parcequ'ils augmentent la personnalité du médecin en diminuant l'importance de la science.“

9.

„Le désir que j'exprime ici (quant à la médecine expérimentale) répondrait à peu près à la pensée de Laplace, à qui on demandait pourqui il avait proposé de mettre des médecins à l'académie des sciences, puisque la médecine n'est pas une science: „C'est, répondit-il, afin qu'ils se trouvent avec des savants.“

II.

Auseinandersetzung mit einigen von meinen Kritikern (Flügge, Benda, Schütz).

Einleitung.

Ich beginne mit der Besprechung einiger Streitfragen auf dem Tuberculosegebiet, welche gegenwärtig besonders lebhaft erörtert werden, und welche über die Fachkreise hinaus die Gemüther in Bewegung gesetzt haben. Diese Streitfragen betreffen erstens die Bedingungen der Schwindsuchtentstehung beim Menschen unter dem Einfluss des Tuberculosevirus; zweitens die zweckmässigste Art der Tuberculosebekämpfung, drittens die Säuglingsmilch und viertens die Beziehungen der Rind- und Menschen-Tuberkelbacillen zu einander.

In einer besonderen Arbeit, welche ich in der diesjährigen No. 8 der Berliner Klinischen Wochenschrift veröffentlicht und in dem vorliegenden Heft sub. III von Neuem unverändert abgedruckt habe, sind durch Aufstellung von Thesen meine derzeitigen Anschauungen über die Tuberculoseentstehung beim Menschen und bei Thieren aphoristisch von mir skizzirt worden. Die Wahl dieser Art der Festlegung meines Standpunktes in der Tuberculose-Aetiologie scheint mir insofern einigermaassen glücklich zu sein, als solche Autoren, welche sachlich mit mir die einzelnen Streitfragen discutiren wollen, nunmehr leicht feststellen können, in welchem Zusammenhang die zur Discussion stehende Einzelfrage mit meiner ätiologischen Gesammtauffassung steht.

Ein herausgerissener Einzelsatz fordert zuweilen den lebhaftesten Widerspruch heraus und kann durch einen geschickten Kritiker mit Leichtigkeit so zerpflückt werden, dass er dem nicht durch eigenes Studium in die Sache eingeweihten Leser vollkommen unsinnig erscheinen muss; während ganz derselbe Satz im Zusammenhang mit den übrigen Leitsätzen ganz plausibel ist.

Das hat sich beispielsweise gezeigt bei der Discussion über die vielumstrittene Bedeutung einerseits der sogenannten Inhalationstuberculose und andererseits der Fütterungstuberculose für die Schwindsuchtentstehung. Man hat nämlich vielfach in früherer Zeit jeden

aërogenen Import von Tuberculosevirus in den Mund und in die Nase ohne Weiteres gleichgesetzt mit directer Lungeninfection in dem Sinne, dass die in die oberen Athmungswege gelangenden Bacillen den Kehlkopfeingang passiren und sich dann auf der Schleimhaut des Bronchialbaums und in den Lungenalveolen ansiedeln; wonach dann die Verheerungen bei Lungenphthisikern entstehen, die wir auf dem Sectionstisch sehen und schon während des Lebens aus mannigfachen Symptomen erschliessen können. Es giebt jetzt aber bloss noch wenige ernsthaft zu nehmende Autoren, die nicht zugeben, dass die in die Mundhöhle und in den Nasenrachenring gelangten Tuberkelbacillen auch auf einem ganz anderen Wege, nämlich nach intestinaler Infection (die Intestina gerechnet vom Rachen abwärts durch den Magen bis zum Rectum = Tubus alimentarius) auf lymphogenem und haematogenem Wege primäre Herderkrankungen in den Lungen bewirken können.

Ob demnach nach der Einathmung von Tuberkelbacillen aus der Luft bis in den Nasenrachenring hinterher überhaupt eine Lungentuberculose entsteht, und ob, wenn das nachweislich geschieht, die Lungentuberculose auf intestinale Infection oder pulmonale Infection zurückzuführen ist, das ist eben das Thema probandum. Wenn ich den Satz aufgestellt hätte: „Die inhalirten Tuberkelbacillen führen nicht selten auf intestinalem Wege zur Lungentuberculose, falls sie das überhaupt thun", dann würde dieser Satz ganz gewiss nicht durch Entrüstungsvota widerlegt werden können; und doch besagt er für manche hochangesehene Mediciner etwas ganz Absurdes, nämlich dass die Begriffe Inhalationstuberculose und Fütterungstuberculose unter Umständen auf dasselbe herauskommen. Wie wenig ich die Möglichkeit einer Inhalation von Tuberkelbacillen und die dadurch für viele Menschen entstehende Infectionsgefahr leugne, mögen zwei Citate beweisen, eins aus meinem Wiener Vortrage vom 12. März 1903 und eins aus meinem Casseler Vortrag vom 27. September 1903.

Das erste Citat habe ich in der Deutschen medicinischen Wochenschrift (1904, No. 6) mit einigen einleitenden Worten folgendermassen reproducirt:

„Für meinen Tuberculosebekämpfungsplan stelle ich die Ernährung der Säuglinge mit unschädlicher und heilkräftiger Milch in den Mittelpunkt. Wie schon in meinen früheren Arbeiten will ich jedoch auch hier nicht unterlassen, ausdrücklich zu betonen, dass hustende Phthisiker aufs sorgfältigste vom Säugling fern zu halten sind. Das in einer Phthisikerwohnung überall verstreute Tuberculosevirus wird sicherlich auf die eine oder die andere Art seinen Weg auch in den Säuglingsmund finden und dann ebensogut wie die Tuberkelbacillen der Milch in die Lymphgefässe und in die Blutbahn gelangen; es wird auch in die Säuglingsmilch gelangen; und wenn ich in meinem Casseler Vortrage die Säuglingsmilch als die Hauptquelle für die Schwindsuchtentstehung bezeichnete, so habe ich geglaubt, bei meinen Zuhörern und bei den Lesern des gedruckten Vortrages die Bekanntschaft mit folgender Stelle meines Wiener Vortrages voraussetzen zu dürfen: Wenn ich auf die Erfahrungen exemplificiren darf, welche ich beim Studium der Unterkunftsbedingungen für tuberculosegefährdete Rinder gemacht habe, dann muss ich sagen, dass hygienisch-musterhafte Unterkunftsräume nicht viel dazu beitragen können,

die Weiterverbreitung der Tuberculose zu hindern, wenn nicht gleichzeitig durch die Entfernung der Rinder mit offener Tuberculose die Ablagerung von Tuberkelbacillen verhindert oder wenigstens eingeschränkt wird. Die Wege, welche ausgehustete oder sonst irgendwie von einem phthisischen Rinde in die Umgebung verstreute Tuberkelbacillen einschlagen, um schliesslich in den Organismus der übrigen Rinder im gleichen Raume hineinzugelangen, entziehen sich jeder Vorausberechnung, und ich halte es fast für unmöglich, durch mechanische und sonstige Vorkehrungen zu verhindern, dass das Tuberculosevirus von einem Fall mit offener Tuberculose auf die Mitinsassen in demselben Raum übergeht. Für erwachsene Individuen, welche in gesundem Zustande in der Epidermis, in der Epitheldecke der Schleimhäute und in den antibacteriellen Fermenten des Intestinaltractus einen mächtigen Schutzwall gegenüber der krankmachenden Wirkung der Tuberkelbacillen besitzen, schätze ich die Infectionsgefahr nicht besonders hoch ein, wenn der Import nicht so massig stattfindet, wie im willkürlichen Laboratoriumsexperiment. Dagegen sind die Neugeborenen wegen ihrer leicht permeablen und durch Fermente nicht geschützten Schleimhäute der Aufnahme von Tuberkelbacillen in die Säftemasse so sehr exponirt, dass ich mir ein Ausbleiben der Infection in einem Raume, in welchem sich ein hustendes phthisisches Individuum befindet, bei ihnen kaum vorstellen kann. Ist doch jetzt zur Genüge bewiesen, dass die Luft nicht bloss Träger sein kann von getrockneten, sondern auch von feuchten Bacillen. Befindet sich das Virus aber in der Luft (ist es gewissermassen volatil), dann ist seine Aufnahme durch den Mund und von da in den Intestinaltractus gar nicht zu vermeiden.

Solche Erwägungen gelten in gleicher Weise für die Kinder, wie die neugeborenen Kälber."

In Cassel sagte ich:

„Ich muss Ihnen zu allererst das Geständniss ablegen, dass nach meinem Dafürhalten bisher noch nirgends der einwandfreie Beweis erbracht ist von dem Vorkommen einer Lungenschwindsucht des Menschen infolge einer tuberculösen Infection bei einem gesunden ausgewachsenen Menschen, dass vielmehr die typische Lungenschwindsucht eine tuberculöse Infection im Kindesalter zur Voraussetzung hat. Selbst wenn man die Fälle hinzunimmt, wo Leichendiener, Schlächter, Laboratoriumsarbeiter, wie im Experiment, mit Tuberculosevirus vom subcutanen Gewebe aus reichlich inficirt worden sind, vermisse ich den Beweis dafür, dass durch die traumatische Infection bei einem vorher noch nicht mit Tuberkelbacillen inficirten Menschen Lungenschwindsucht entstanden ist.

Ich kenne sehr wohl die statistischen Argumente, welche aus der höheren Tuberculose-Erkrankungsziffer und Sterbeziffer von Krankenpflegern, von Bewohnern eines Hauses, in welchem notorische Phthisiker leben, von Insassen der Gefangenenanstalten, die Entstehung von Lungenschwindsucht durch Einathmung tuberkelbacillenhaltigen Staubes oder tuberkelbacillenhaltiger Tröpfchen beweisen sollen. Aber angesichts der oben geschilderten Verbreitungsverhältnisse der Tuberculose unter dem Menschengeschlecht ist der Einwand ganz gewiss berechtigt, dass die an Lungenschwindsucht zu Grunde gehenden Personen der genannten Art schon vorher tuberculöse Herde in ihren Lungen hatten, und dass

die schon vorhandene Lungenerkrankung durch die tuberculose-begünstigende Lebensweise jener Personen in floride Phthisis übergeführt worden ist.

Um nicht missverstanden zu werden, betone ich hier mit Nachdruck, dass ich durchaus nicht Infectionen mit Tuberculosevirus auch bei erwachsenen Menschen in Abrede stelle; ich nehme sogar an, dass kaum einer von uns der Infection im vorgeschrittenen Lebensalter entgeht. Nur dass solche Infectionen zur Höhlenbildung in den Lungen und zu den übrigen Symptomen der typischen Lungenschwindsucht führen, halte ich für ebensowenig einwandfrei bewiesen, wie Koch mit Recht den ganz einwandfreien Beweis dafür vermisst, dass Rindertuberculosevirus die Ursache menschlicher Lungenschwindsucht in einem concreten Falle geworden ist.

Ich kann in meinen Concessionen an die bisherige Auffassung der Schwindsuchtentstehung durch Einathmung von tuberkelbacillenhaltigem Staub und tuberkelbacillenhaltigen Tröpfchen noch weitergehen, indem ich nicht bloss die Möglichkeit, sondern das thatsächliche Vorkommen tuberculöser Lungenerkrankungen mit schliesslichem Ausgang in Schwindsucht durch Infection erwachsener Menschen in dem Sinne zugestehe, dass häufig auf der Grundlage einer im frühen Kindesalter erfolgten Infection eine Lungenschwindsucht erst zum Ausbruch gelangt, wenn spätere Infectionen noch hinzukommen. Aber die Gelegenheit zur Infection mit Tuberkelbacillen kann für erwachsene Menschen allein für sich für die Entstehung der Lungenschwindsucht einen entscheidenden Factor nicht repräsentiren. Ich kann mich da auf die Autorität des Geheimrath Moritz Schmidt in Frankfurt a. M. berufen, welcher durch seine unzähligen Untersuchungen tuberculöser Kehlköpfe während eines Zeitraums von 40 Jahren ganz gewiss mehr als sonst jemand der tuberculösen Infection ausgesetzt gewesen ist. Er ist aber ebensowenig wie seine vielen Assistenten schwindsüchtig geworden.

Nach meinen thierexperimentellen Untersuchungen entstehen die für menschliche Lungenschwindsucht charakteristischen Gewebszerstörungen immer erst auf der Basis einer weitgehenden und langdauernden Umstimmung der vitalen Apparate des Gesammtorganismus. Unsere Vorfahren hatten dafür die Ausdrücke „Dyskrasie“ und „constitutionelle Erkrankung“ in die medicinische Sprache eingeführt. Namentlich bei Ziegen, aber auch bei anderen Thierarten, habe ich willkürlich ein der menschlichen Lungenschwindsucht ganz ähnliches Krankheitsbild hervorgerufen, wenn ich durch langdauernde Vorbehandlung einen mässigen Grad von Tuberculoseimmunität erzeugt hatte und hinterher dann ein starkes Virus in die Blutbahn einspritzte. So halte ich auch die Gewebszerstörungen bei der menschlichen Lungenschwindsucht für den Ausdruck einer Infection bei einem durch frühzeitigen Import von Tuberkelbacillen weniger tuberculoseempfänglich gewordenen Individuum. Die Gewebszerstörung bewirkenden Spätinfectionen können im Einzelfall auf inhalirte Tuberkelbacillen zurückgeführt werden. Sie können aber auch von schon vorhandenen Tuberculoseherden ausgehen und so gewissermaassen als Autoinfectionen oder Metastasen gedeutet werden. Würden wir eine gleich grosse Bacillenmenge, wie die in Schwindsuchtslungen zu findende, einem noch nicht partiell

immunisirten Menschen in die Gewebesäfte einbringen, dann würde er eine acut zum Tode führende Miliartuberculose, aber nie im Leben eine Lungenschwindsucht bekommen!

Wenn wir ein tuberculosefreies Individuum Tuberkelbacillen einathmen lassen, so ist ganz sicher die Gelegenheit zur Infection der Rachenorgane und des Magendarmcanals gegeben; ob dabei überhaupt Bacillen direct in die Lungen gelangen, ist dagegen nicht mit Sicherheit zu behaupten. Der Infection der Rachen- und Halsorgane entspricht dann immer eine Erkrankung der Lymphgefässe und Drüsen am Halse, die dem inficirten Individuum einen skrofulösen Habitus verleihen. Nun rufe man sich einmal den Hals schwindsüchtiger Menschen in Erinnerung! Es hat fast den Anschein, als ob zu der Zeit, wo ein Mensch als Schwindsuchtscandidat bezeichnet werden kann, seine Halsorgane schon ziemlich immun sein müssen gegen vulgäre tuberculöse Infectionen!

Auch eine zweite vielverbreitete Anschauung muss ich zurückweisen, welche dahin geht, dass erbliche Factoren das Entscheidende sind. Rein theoretisch betrachtet, ist ja eine intrauterine Tuberculoseinfection ganz gewiss möglich, und in vereinzelten Fällen ist sie auch thatsächlich festgestellt. Praktische Wichtigkeit hat aber weder die elterliche oder gar voreltеrliche Vererbung der Tuberkelbacillen, noch die Hypothese der Vererbung einer körperlichen Disposition zur Tuberculose.

Und doch ist nach meinen Untersuchungen die in den Volksglauben übergegangene Ueberzeugung von dem Einfluss der Eltern, Grosseltern und naher Verwandter auf die Entstehung der Lungenschwindsucht ganz richtig. Auch ich bin der Meinung, dass man mit vollem Recht von der schlechten Prognose der Familientuberculosefälle sprechen kann. Wenn in der Krankheitsgeschichte Todesfälle an Lungenschwindsucht bei ganz nahen Verwandten festgestellt werden, dann würde ich die klinisch noch nicht manifestirte, aber durch Tuberculinreaction, durch Inoskopie und durch Agglubinatiosdiagnose festgestellte Tuberculoseinfection immer recht pessimistisch ansehen.

Man wird mit einigem Rechte mich fragen, wie ich die Vererbung leugnen und doch den Einfluss der Ascendenten, Cognaten und Hausgenossen auf die Entstehung der Lungenschwindsucht so hoch veranschlagen kann. Es bedarf jedoch bloss einer kleinen begrifflichen Auseinandersetzung, um meine Auffassung der Sachlage ins rechte Licht zu setzen.

Der Ausdruck „Vererbung der Tuberculose oder vielmehr der Tuberculosebacillen“ kann sehr Verschiedenartiges bedeuten. Man kann da an väterliche und mütterliche Vererbung denken, man kann auf grossväterliche und grossmütterliche Vererbung und noch weiter in der Ahnenreihe zurückgehen. Wenn wir die elterliche Vererbung als congenitale, die weiter zurückliegende als prägenitale Heredität bezeichnen, so kommt für die epidemiologische Lungenschwindsuchtentstehung im Allgemeinen weder die prägenitale, noch die congenitale Heredität in Betracht, und soweit man bei meiner Annahme des Verwandteneinflusses überhaupt von Vererbung reden will, müsste man von postgenitaler Heredität sprechen.

Dass in der That die menschliche Tuberculose in der Regel postgenital entsteht, ist jetzt fast überall anerkannt. Ich habe die Erfahrung gemacht, dass man für wissenschaftliche Forschungen, wenn man Neues entdecken will, gerade die Ausnahmen von der Regel zum Gegenstande seines Studiums machen muss; für die Praxis aber thut man gut, sich an die Regel zu halten. So werden wir auch in der Tuberculosebekämpfung ohne Schaden die congenitalen Tuberculosefälle vernachlässigen können, um so mehr aber die Bedingungen studiren müssen, unter welchen im extrauterinen Leben die zur Schwindsucht führenden Tuberculoseinfectionen entstehen, und da glaube ich eine neue Regel entdeckt zu haben, welche sich in dem Satz formuliren lässt:

„Die Säuglingsmilch ist die Hauptquelle für die Schwindsuchtentstehung."

Diese Behauptung wird auf den ersten Blick überraschen müssen. Wird doch seit langer Zeit schon darauf gehalten, dass der Säugling keimfreie oder wenigstens keimarme Milch bekommt. Die Muttermilch und die Ammenmilch wird von Brustkindern in keimarmem Zustande genossen. Die Kuhmilch künstlich ernährter Kinder wird meistens vorher abgekocht, wogegen im späteren Lebensalter des Menschen viel geringere Sorgfalt verwendet wird auf die Auswahl möglichst steriler Milch. Wie ist das vereinbar mit der Tuberculosegefahr, welche gerade die Säuglingsmilch in sich bergen soll?

Und doch ist es so, aber nicht wegen der schlechten Beschaffenheit gerade der Säuglingsmilch, sondern deswegen, weil der menschliche Säugling, gleich allen thierischen Säuglingen, in seinem Verdauungsapparat der Schutzeinrichtungen entbehrt, die im erwachsenen Zustande normaler Weise das Eindringen von Krankheitserregern in die Gewebssäfte verhindern."

Im Allgemeinen vermeide ich es gern, mich selber zu citiren; dieses Mal muss ich es deswegen thun, weil sehr einflussreiche medicinische Autoritäten in Berlin es für unmöglich erklärt haben, dass sie solche früher von mir abgegebenen Erklärungen im Kopfe behalten könnten.

Die Frage nach der Bedeutung der intestinalen und der pulmonalen Infection für die Lungenschwindsuchtentstehung ist für mich eine Quantitätsfrage. Aus neuerdings bekannt gewordenen Aeusserungen hervorragender Fachmänner geht hervor, dass diese Auffassung der Sachlage viel mehr verbreitet ist, als meine Gegner in der Inhalationsfrage bei der Discussion am 18. Januar 1904 im Verein für innere Medicin (B. Fraenkel und A. Baginsky) es glauben machen wollten. Auch Orth und Flügge schieben nicht alles auf eine primär-pulmonale Infection. Aber Geheimrath Orth sagt ungefähr Folgendes: Das haben wir pathologische Anatomen lange gewusst; für uns ist die Sache erledigt; es bleibt Alles beim Alten, soweit die Wissenschaft sich mit der vorliegenden Frage zu beschäftigen hat.

Und Geheimrath Flügge sagt nicht mit dürren Worten, aber dem Sinne nach: Was Behring von der hämatogenen und lymphogenen Lungentuberculoseentstehung sagt. das weiss ich längst schon durch

Ribbert; ich glaube auch beinahe daran; jedoch das geht mich als Hygieniker nichts an; die Erledigung solcher Sachen überlasse ich den pathologischen Anatomen. Ich bleibe bei der Lehre von der sputogenen Schwindsuchtentstehung und bei der Tuberculosetilgung durch consequente Sputumbeseitigung.

---

1. Flügge.

Noch in letzter Zeit sind meine Bemühungen um eine veränderte Frontstellung im Kampf gegen die Tuberculose, speciell meine Versuche zur Verhütung von krankmachenden Tuberculose-Infectionen im Säuglingsalter, als überflüssig und verfehlt bezeichnet worden, weil die Statistik beweise, dass die Koch'sche Auffassung der Tuberculoseentstehung, wenn sie consequente Nutzanwendung in der Praxis findet, zur Tuberculosetilgung vollkommen ausreiche. Die Anhänger dieser Auffassung wollen das Tuberculosevirus ausrotten, und sie hoffen dieses Ziel auf einem Wege zu erreichen, welchen Flügge vor Kurzem folgendermassen gekennzeichnet hat:

„Der Auswurf ist stets in einen Spucknapf zu entleeren (ob dieser trockene oder nasse Füllung enthält, ist für die Verbreitung ganz gleichgiltig). Da rasch wirksame und praktisch verwendbare Desinfectionsmittel für Sputum nicht existiren und die Reinigung der Spucknäpfe Schwierigkeiten bereitet, ist die Verwendung der verbrennbaren Carton-Spucknäpfe (auch für die Armenpraxis) dringend anzuraten. Ist ein Spucknapf nicht erreichbar, so soll der Kranke ein Spuckfläschchen (Modell Knopf oder besser ein verbrennbares aus Carton) benutzen; oder der Auswurf ist ausnahmsweise ins Taschentuch zu entleeren. Die dazu benutzten Taschentücher, ebenso die Tücher, mit welchen Sputumreste von Mund und Bart abgewischt, oder welche bei heftigem Husten vor den Mund gehalten waren, sind höchstens einen Tag zu benutzen, weil sonst solches Austrocknen stattfinden kann, dass sich Fasern mit trockenen Sputumtheilchen ablösen. Empfehlenswerth ist für diese Zwecke die Benutzung von Papiertaschentüchern, die nach dem Gebrauch verbrannt werden (10 Stück $3^1/_2$ Pf.). Sputumreste gelangen bei den meisten Kranken noch an die Kleider (Tascheneingang) und an die Finger. Letztere sollen häufig, unbedingt nach merklicher Beschmutzung mit Sputum, gründlich mit Seife und Wasser gereinigt werden; beschmutzte Oberkleider sind thunlichst monatlich einmal durch Abbürsten mit $10^0/_{00}$ Sublimatlösung oder durch Formaldehyd[1]) in der Desinfectionsanstalt zu desinficiren.

Die Tröpfchen-Infection ist dadurch einzuschränken, dass, wenn der Phthisiker sich in der Nähe von anderen Menschen befindet, er sich von diesen während der Hustenstösse fernhält und den Kopf abwendet, oder das Taschentuch vor den Mund hält. In gemeinsamen Arbeitsräumen, Bureaux und dergleichen betrage der Abstand zwischen den Köpfen der Arbeitenden mindestens 1 m. Wo ohne Betriebsstörung

---

1) Flügge scheint immer noch an die Wirksamkeit seiner Formaldehyd-Desinfectionsmethode, die man die Breslauer Methode nennt, zu glauben, obwohl nichts einfacher ist als der Nachweis des vollständigen Versagens dieser Methode, wenn es sich darum handelt, Tuberkelbacillen abzutödten!

zwischen den Köpfen der Schreibenden oder zwischen benachbarten Arbeitsplätzen trennende Zwischenwände sich anbringen lassen, unterstützt und erleichtert dies die übrigen Massnahmen.

Im Schlaf-, bezw. Krankenzimmer kann die Abgrenzung des Bettes durch einen Vorsetzer aus glattem Stoff von Vortheil sein. Wenn irgend möglich, soll aber das Bett des Phthisikers in einem besonderen Raum untergebracht werden; und über Tag ist ein Zusammendrängen von anderen Menschen in der Nähe des Phthisikers zu vermeiden. Wo die Wohnungsverhältnisse die Befolgung dieser Vorschrift nicht gestatten, ist der Kranke womöglich aus der gefährdeten Umgebung herauszubringen[1]) durch Ueberführung in eine Heilstätte (Heimstätte, Reconvalescentenheim). Insbesondere ist für Perioden der Verschlimmerung des Leidens eine zeitweise Aufnahme in solche Anstalten ins Auge zu fassen. In manchen Fällen wird die Beschaffung einer anderen Wohnung mit der Möglichkeit der Isolirung des Kranken in einem besonderen Raume anzustreben sein. Von Phthisikern verlassene Wohnungen sind durch geschulte Desinfecteure zu desinficiren."

Flügge sagt von solchen Aerzten, welche die Bacillenjagd im Kampf gegen die Tuberculose nicht so hoch stellen, wie die Fürsorge für Licht und Luft in menschlichen Wohnräumen, verächtlich, dass sie „unter dem Deckmantel der Hygiene auftreten", und er stigmatisirt diese dem Spucknapf weniger huldigenden Mediciner als „Licht- und Luft-fanatiker". Wenn somit Flügge einen tuberculosebedrohten Menschen besser aufgehoben glaubt in einem lichtarmen, aber mit recht vielen Carton-Spucknäpfen ausgestatteten Raum, als in einer sonnigen aber spucknapffreien Wohnung, so setzt er sich der Gefahr aus, als „Spucknapf-Fanatiker" charakterisirt zu werden, der, seinen Spucknäpfen und seinen fleissig ausgearbeiteten, aber das Ziel verfehlenden Desinfectionsmethoden zu Liebe, nicht einmal in seinen eigenen Lehrmeinungen consequent ist.

Flügge hat nämlich in seine Zeitschrift eine Arbeit aus dem Koch-schen Institut aufgenommen, in welcher von Mitulescu nachgewiesen wird, dass viel gelesene Romane und populär wissenschaftliche Zeitschriften virulente Tuberkelbacillen in mehr als 30 pCt. der untersuchten Exemplare enthalten. Ein einziger Phthisiker soll in einer Bibliothek alle Actenbündel und Hefte, die durch seine Hände gingen, inficirt und dadurch den Tod von 20 vorher gesunden Bibliotheksbeamten an Lungenschwindsucht bewirkt haben[2]). Ich möchte wissen, wie Flügge diese

---

1) Nach dem bekannten Spruch: „Bewahr mein Haus, steck' andere an".

2) Diese von Flügge, wie es scheint, als glaubhaft gehaltene Legende habe ich schon in meinem Vortrag im Verein für innere Medicin als das charakterisirt, was sie ist, nämlich als tendenziöse Ausnützung eines Laien-Klatsches, durch Inhalations-Fanatiker, die — um mit Claude Bernard zu reden „dupes de ses propres oeuvres" werden. Sie wird vollends lächerlich durch nachstehenden Brief, welchen ich inzwischen aus Amerika bekommen habe:

March 3. 1904.

Excellence E. von Behring, Marburg, Germany.

My Dear Professor Behring!

I have seen in recent discussion, reported in the medical journals, a reference to Dr. Knopf, in regard to the infection of record books, and which he attributed to an occurrence in the Health Bureau of Lansing, Michigan, and seems to have reported in one of the French journals.

„librogene“ Schwindsuchtsgefahr durch Spucknäpfe und Sputumdesinfection beseitigen will! Aber noch andere von seinem Standpunkt aus sehr grosse Infectionsgefahren vernachlässigt Flügge, z. B. diejenige, welche der russische Corpsarzt des Gardecorps und Wirkliche Staatsrath Dr. Simon Unterberger in seiner kleinen Brochüre „Die Tuberculosefrage zur Zeit der Tuberculoseconferenz in Berlin vom 22. bis 26. October 1902“ in drastischer Weise glossirt, unter Bezugnahme auf das, was auf einem früheren Congress ein Redner mit folgenden Worten vorgebracht hatte:

„Ueberhaupt ist ernstlich zu erwägen, ob nicht das Küssen in anderer allgemein befriedigender Weise sich ersetzen lässt, vielleicht durch Berührung der Nasen nach Art der Eskimos; vielleicht auch empfiehlt es sich, die Lösung dieser wichtigen Frage durch ein Preisausschreiben in die Wege zu leiten. Wir wollen, schreibt Rathlef[1]), das Grüssen von den Eskimos lernen!“ Dazu bemerkt U.: „Ja, wenn das uns doch wenigstens sicher vor Ansteckung schützte! Aber übersieht denn der Herr Doctor wirklich, dass eine Nasenberührung auch sehr gefährlich werden kann, — und zwar nicht einmal so sehr aus ästhetischen Gründen besonders bei kaltem Wetter — als, weil ja bei einer solchen Begrüssung jemand, der kitzlicher Natur ist, leicht anfangen könnte zu niesen und derart den unglücklichen Anderen erbarmungslos der Flüggeschen Tröpfcheninhalation aussetze? Das Nähern der Nasen wäre also vor Allem sehr unpractisch, weil es den Zweck, dem es dienen soll, nicht erfüllt. Auch mag der Dichter gewiss recht haben, wenn er sagt:

Dr. Henry B. Baker who is the Secretary of the State Board of Health of Michigan, and who is a personal friend of mine, has been applied to for more particular information, and it appears that the matter refers to a news-paper (idem published in Detroit. October 14. 1899*), and undoubtedly refers to a claim made by some one in Russia, where such an infection is said to have taken place.

I send you herewith a copy of the notice that has been sent out by the Lansing Health Bureau, and may that Dr. Baker writes me that nothing of the sort has occurred in the office at Michigan.

I would now be greatly pleased if you could send me a copy of Dr. Knopf's publication in the Press Medical to which you have referred . . and in which he evidently makes absolutely erroneous statements which have no foundation in fact whatsoever.

Thanking you in advancei I remain.
Sincerely yours.

Karl von Ruck.

(Dictated by K. v. R.)
(One enclosure.)

*) Copy of the original hektograph distributed by this office, Oct. 16, 1889.
Consumption spread by infected record books. (2151)

In the „Abend-Post“, Detroit, Oct., 14, is an interesting paragraph relative to twenty clerks who, in a short period of time, were taken sick with consumption, they all having worked over records which upon examination by a bacteriologist were found to be infected, trough and trough, with tubercular bacilli. Further examination showed that they had probably been infected by a consumptive clerk who had the habit of moistening his fingers in his mouth whenever he turned the pages of the record books. In this manner all the books had become thoroughly infected. Possibly the twenty clerks contracted the disease from the records used by him, by a similar habit; but it seems quite as probable that some of them may have contracted it from the first one or from the records in some manner through the air.

1) R., Gesundheit und Trost für Schwindsüchtige. Stuttgart. 1902.

Unmöglich ist es, halbwegs gründlich
Zu schreiben über einen Kuss,
Weil das Verfahren durchaus mündlich.
Und ewig mündlich bleiben muss."

Zur Spucknapffrage äussert sich Unterberger folgendermaassen: „Da (nach Koch, Flügge, B. Fraenkel u. s. w.) die Tuberkelbacillen, welche den Menschen bedrohen, nur aus dem Sputum stammen sollten, so wurden zur Vernichtung und Abhaltung derselben alle möglichen Mittel erfunden, wie Gesichtsmasken (Fränkel), Glasscheidewände (Flügge), Fächer (Leube) und die mannigfaltigsten Spucknäpfe. Auf der Conferenz wurde sogar in einem langen Vortrage über die Façon der Spucknäpfe gesprochen und schliesslich die Proposition gestellt, eine Commission zusammenzuberufen, um Normal-Spucknäpfe festzustellen! Diese Proposition wird selbstverständlich dasselbe Schicksal haben, wie die Proposition auf dem ersten Tuberculose-Congress in Berlin über das Küssen. Da nun die Verbreitung der Tuberculose nur durch Tuberculöse geschehen soll, so müsste die Isolirung aller Tuberculösen die einzige logische Consequenz der Infectionstheorie und der mit ihr Hand in Hand gehenden und wahrlich keine Grenzen mehr kennenden Bacillenpanik sein. Die Tuberculösen müssen also wie die Pestkranken gemieden werden und bei solchen Anschauungen ist es erklärlich, dass schon viele Fälle von Phthisiophobie constatirt worden sind."

Was die Kussfrage angeht, so ist sie ein zu heikles Thema, als dass ich darauf hier näher eingehen könnte. Zu Gunsten der Forderung, dass man nicht rücksichtslos in die Stube, in die Eisenbahnwaggons, Pferdebahnen, auf die Stiefeln und Kleider seiner Mitmenschen spucken, und dass man die Bücher reinlich halten soll, bedarf es aber nach meiner Meinung der Legenden betreffend die librogen und sputogen bei erwachsenen Menschen entstandenen Schwindsuchtfälle ebensowenig, wie der Irrlehre, dass mit der Vermehrung der Spucknäpfe die Tuberculosetilgung gesichert und unauflöslich verknüpft ist.

Flügge hält die von mir in den Vordergrund gestellte Frage, auf welchem Wege das Tuberculosevirus unter den in der Natur vorkommenden Lebensbedingungen des Menschen in die Säftemasse eindringt und wo zuerst es Krankheitsherde macht, für hygienisch gleichgültig; er ist der Meinung, dass sie bloss „das Interesse der Pathologen erregen müsse, für den Hygieniker aber ohne wesentliche Bedeutung sei." Im Uebrigen aber glaubt er mit Ribbert, dass auch die mit dem Luftstrom in die Mundhöhle gelangenden Tuberkelbacillen erst in die Blutbahn gelangt sein müssen, ehe sie zu Herderkrankungen in der Lunge führen.

Dieses Zugeständniss ist sehr bemerkenswerth, wenn man berücksichtigt, dass andere Spucknapffanatiker der Meinung sind, dass die moderne Tuberculosebekämpfung, und speciell die Heilstättenbewegung, steht und fällt mit der Richtigkeit oder Unrichtigkeit der Hypothese, dass die eingeathmeten Tuberkelbacillen nicht auf dem Wege der Blut- und Lymphbahnen zu Herderkrankungen in den Lungen führen, sondern direct sich in den Lungenbläschen und auf der Schleimhaut des Respirationsapparates ansiedeln.

In England aber soll im Laufe von 50 Jahren die Tuberculosesterblich-

keit um 40 pCt. heruntergegangen sein in Folge der verbesserten Zufuhr von Luft und Licht in den Strassen und Wohnungen, trotzdem dort der Sputumdesinfection, der Spucknapffrage und den Heilstätten nichts von diesem Rückgang der Sterblichkeit auf Rechnung zu schreiben ist (Thorne-Thorne).

Ich will hier nichts gegen die opferwillige Bethätigung des Gemeinsinnes im deutschen Volke bei der Begründung von Heilstätten sagen. Ihre Existenzberechtigung ist m. E. durchaus nicht abhängig von der Frage, ob Fraenkel Recht hat, wenn er die menschliche Schwindsucht durch primäre Lungeninfection eingeathmeter Tuberkelbacillen entstehen lässt, oder diejenigen Tuberculoseforscher, welche an eine lymphogene und hämatogene Lungentuberculoseentstehung glauben, zu welchem Glauben auch ich mich bekenne unter Hinzufügung der Behauptung, dass der Grund zur Lungentuberculose und Schwindsucht in der Regel schon im frühesten Kindesalter gelegt wird.

Ich könnte von meinem Standpunkt aus sogar besser die Heilstätten vertheidigen, wie Fraenkel, der sich in der schwierigen Situation befindet, die bei seiner Auffassung der Sachlage so grosse Gefährdung tuberculoseverdächtiger Individuen durch hustende Phthisiker, und die Verschlimmerung beginnender Phthise durch die vermehrte Infectionsgelegenheit in den Heilstätten (nach Unterbringung tuberculosebedrohter Menschen an einem Orte, wo recht viele Fälle von mehr oder weniger ausgesprochener Lungentuberculose vereinigt sind) einzig und allein rechtfertigen zu können durch sein Vertrauen auf die Sputumdesinfection und auf andere Cautelen von der Art, wie sie Flügge empfiehlt. Wenn ich der Gefahr, schwindsüchtig zu werden, entgehen wollte, würde ich ganz gewiss nicht an einen Ort gehen, wo viele tuberculöse Menschen in einer Anstalt wohnen, falls ich die Luftbacillen so sehr fürchtete! Ich dürfte ja mit keinem hustenden Leidensgefährten sprechen, nicht mit ihm an einem Tische sitzen, oder gar in einem gemeinsamen Raum mit ihm schlafen, ohne fürchten zu müssen, dass von ihm aus direct durch die Luft hindurch meine Lunge bedroht wird, oder dass bei der Benutzung eines Spucknapfes seine Treffsicherheit versagt!

Ich will nicht unterlassen, auch an dieser Stelle noch darauf hinzuweisen, dass ich in der Tuberkuloseheilstätten-Begründung unter allen Umständen ein sociales Werk von dauerndem Werth erblicke.

Man kann es dahingestellt sein lassen, ob die Heilstätten in vollem Umfange die Hoffnung erfüllen werden, welche in Bezug auf die Erreichung von Dauerheilungen, und in Bezug auf die Tuberculosetilgung im ganzen Volke, mit ihnen verknüpft werden; denn sie würden auch ohnedies als eine überaus werthvolle Errungenschaft begrüsst werden müssen.

Wir brauchen ja ganz nothwendig Anstalten zur Aufnahme hoffnungsloser Phthisiker; wir brauchen Reconvalescentenheime für anderweitig kranke Menschen; und wenn wir mit der Zeit doch schliesslich noch ein wirksames Schutz- und Heilmittel zur Bekämpfung der menschlichen Tuberculose bekommen sollten, dann brauchen wir zur Ausnutzung eines solchen Mittels gleichfalls besondere Anstalten. Ohne nennenswerthe bauliche Veränderungen können die bestehenden Heilstätten für die genannten Zwecke in kürzester Zeit umgewandelt werden; und nöthigenfalls besitzen wir dann schon die erforderlichen Musteranstalten,

welche andere Nationen sich erst schaffen müssen; was leichter gesagt, als gethan ist.

---

2. Benda.

In meiner Auffassung von der wesentlichen Bedeutung einer infantilen Infection für die Lungenschwindsucht und von der Infectionsgefahr, welche gerade die Neugeborenen bedroht wegen der Schutzlosigkeit ihrer intestinalen Schleimhäute gegenüber den mit der Milch und anderweitig aufgenommenen Tuberkelbacillen, sind mir zweierlei Einwände gemacht worden. Erstens, dass Disse, auf dessen histologische Untersuchungen ich mich stütze, nur am ersten Lebenstage die Schleimschicht vermisst habe, und zweitens, dass Disse's Untersuchungsbefunde für thierische Säuglinge zutreffen mögen, aber nicht für menschliche. Zur Zurückweisung dieser Einwände mögen zunächst die folgenden von Herrn Prof. Disse neuerdings redigirten Sätze an dieser Stelle Platz finden:

„1. Der Magen des Erwachsenen besitzt einen zusammenhängenden Schleimüberzug. Dieser besteht aus den peripherischen, in Schleim umgewandelten Abschnitten der Epithelzellen. Mikroskopisch lässt sich schon ohne färberische Hilfsmittel die Zusammensetzung des Schleimüberzugs aus verschiedenen Zellenterritorien erkennnen.

2. Bei Säugethieren mit einfachem Magen ist zur Zeit der Geburt die Schleimlage unterbrochen durch Protoplasmagitter, und die einzelnen, durch schleimfreie Stellen unterbrochenen Partien der vorhandenen Schleimlage sind bei neugeborenen Individuen viel dünner, als beim Erwachsenen.

3. Die Zeit, die nach der Geburt bis zur vollständigen Ausbildung der Schleimlage verstreicht, ist nicht nur bei verschiedenen Thierarten, sondern auch bei einzelnen Individuen derselben Art verschieden; für den Menschen konnte sie bis jetzt, aus Mangel an ausreichendem Untersuchungsmaterial, noch nicht genauer bestimmt werden.

4. Beim neugeborenen Menschen wechselt die Schleimmenge in den Zellen des Oberflächenepithels; man findet schleimarme und schleimreichere Bezirke nebeneinander. Darum ist für eine genügende Orientirung über die Schleimdecke des Magens die Untersuchung vieler grösserer Schleimhautstücke an Schnittreihen eine unabweisliche Forderung. Befunde aus einzelnen Schnitten dürfen nicht verallgemeinert werden.

5. Der Schleimgehalt des Epithels der Magengrübchen (trichterförmige Einsenkungen der Schleimhautoberfläche, in welche die Magendrüsengruppen ihr Secret entleeren) ist sowohl beim Neugeborenen, wie beim älteren menschlichen Embryo meistens grösser, als der Schleimgehalt der Epithelzellen, die die Leisten der Magenschleimhaut bekleiden; meistens enthält jede Zelle in den Magengrübchen einen dünnen Schleimpfropf; selten findet man Gruppen von Zellen, deren Protoplasma ganz in Schleim umgewandelt ist, von Zellen mit geringem Schleimgehalt umgeben. Die Form isolirt liegender schleimgefüllter Zellen erinnert an die bekannten Becherzellen.

6. Schon bei menschlichen Embryonen aus dem 7. und dem 8. Monat habe ich im Fundustheil die Epithelien der meisten Magengrübchen in ganzer Höhe mit Schleim gefüllt angetroffen, so dass der Kern im Basalende der Zellen lag; das Epithel auf den Leisten und Kämmen der Schleimhaut war dagegen meistens noch ganz frei von Schleim, und nur wenige Zellen wiesen je einen dünnen Schleimpfropf auf.

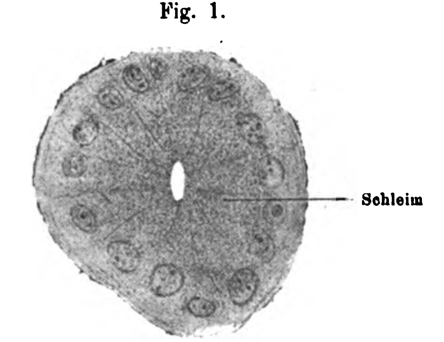
7. Bei einem Kinde, das $2^1/_2$ Tage nach der Geburt gestorben war, fand ich in den Zellen des Oberflächenepithels nur hier und da Schleim in Form eines isolirten, dünnen „Schleimpfropfs“ vor. Die grosse Mehrzahl der Epithelzellen war rein protoplasmatisch.

Die Epithelzellen in den Magengrübchen waren ebenfalls, der Mehrzahl nach, schleimfrei. Einige Gruppen von Magengrübchen wurden gefunden, in denen das Epithel eine dünne Schleimlage aufwies. (Der untersuchte Magen war lebensfrisch, unmittelbar nach dem Tode, in Zenker'sche Lösung eingelegt worden.)

8. In allen menschlichen Mägen von Embryonen und Neugeborenen, die bisher von mir untersucht worden sind, war also die Schleimlage des Epithels eine unterbrochene, trotz bedeutender Schleimproduction einzelner Stellen.

9. Bei jungen Kaninchen ist schon zur Zeit der Geburt die peripherische Schicht der Oberflächenepithelien des Magens in eine 0,003

Fig. 1.



Erwachsener Hund, Magen. Querschnitt eines Magengrübchens. Schleimlage dunkel. Färbung mit Säurerubin.

bis 0,004 mm dicke Schleimlage umgewandelt; der Schleimüberzug ist zusammenhängend. Bis zum Ende der 6. Lebenswoche aber nimmt die Dicke dieser Schleimlage nicht zu. Ausnahmsweise fand ich bei einem 14 Tage alten Kaninchen eines Wurfes, dem 3 der untersuchten Thiere angehörten, in grösseren Bezirken des Magenfundus die Epithelien noch durchaus frei von Schleim; es kommt also auch hier verspätete Schleimbildung vor.

10. Ich konnte bisher nicht mit Sicherheit feststellen, ob der Darmtractus zur Zeit der Geburt sich so verhält wie später, oder ob Unterschiede im anatomischen Verhalten bestehen. Insbesondere über den Blinddarm besitze ich noch keine eigenen Erfahrungen.“

Aus der bekannten Publication des Prof. Disse in der Berl. klin. Wochenschr. citire ich noch wörtlich einige hierhergehörige Sätze mit gleichzeitigem Hinweis auf die sehr instructiven Abbildungen:

„Schon vor der Geburt findet man die Schleimdecke des Magens vor; aber sie weicht beträchtlich ab von der, die man in späterer Zeit antrifft. Sie ist beim älteren Fötus wie beim Neugeborenen nicht nur viel dünner, als beim Erwachsenen, sie ist auch unterbrochen und besteht aus vielen einzelnen Stücken, die durch Zellprotoplasma von einander getrennt werden. Ich gebe zunächst eine Schilderung der Verhältnisse bei einem menschlichen Embryo des letzten Monats.

Die Zellen des Oberflächenepithels sind hohe helle Prismen; die Zellgrenzen sind von der Propria bis zur freien Oberfläche hin kenntlich. Eine Zerlegung jeder Zelle in zwei Zonen, wie beim Erwachsenen, ist

Fig. 2a.

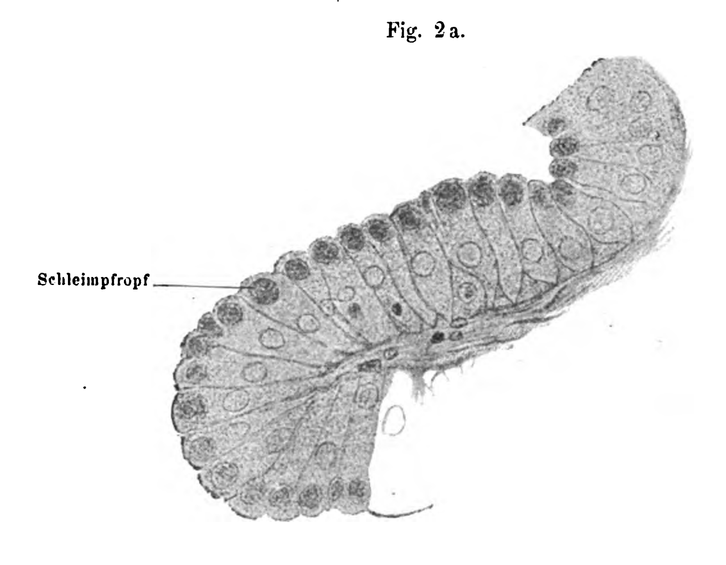
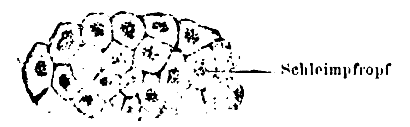


Fig. 2b.

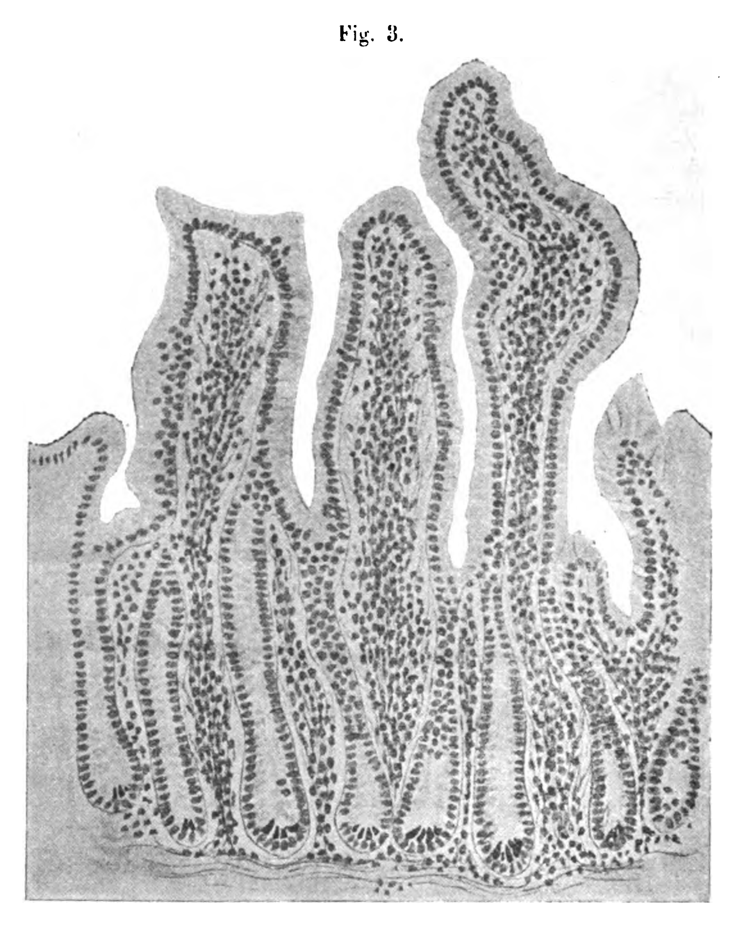


Mensch, Embryo. 10 Monat. Magenepithel. a Durchschnitt, b Flächenansicht. Die Schleimpfröpfe mit Säurerubin gefärbt.

nicht durchführbar, die Zelle erscheint einheitlich; aber jede Zelle enthält nahe der freien Fläche eine rundliche, kuglig oder linsenförmig gestaltete Einlagerung, die aus dicht gedrängten Körnchen besteht. Sie färbt sich in Säure-Rubin leuchtend roth, wie die Schleimzone des fertigen Magenepithels; wir können aus ihrer späteren Ausbildung entnehmen, dass sie sich direct in den Magenschleim umwandelt und wollen sie als „Schleimpfropf“ bezeichnen. (Fig. 2, a und b.)

Der Schleimpfropf nimmt die axiale Partie der Zelle ein; er wird seitlich und nach unten hin vom Zellprotoplasma umgeben, und erreicht in manchen Fällen die freie Fläche der Zelle, in andren aber nicht, sodass ihn dann eine dünne Protoplasmaschicht vom Lumen des Magens trennt. Zwischen dem Schleimpfropf und dem Zellkern liegt eine dicke Schicht von Protoplasma, welche reich an gröberen Körnchen ist; der

Fig. 3.



(Bloch.) Schnitt durch die Darmschleimhaut des Jejunum. Die Schleimhaut ist natürlich, wohlerhalten. In dem Grund der Drüsen sieht man secretgefüllte Paneth'sche Zellen.

Durchmesser des Schleimpfropfs, in der Richtung der Zellenachse gemessen, beträgt $^1/_7$ bis $^1/_8$ von der Gesammthöhe der Zelle.

Ein Flächenschnitt durch das Epithel, oberhalb der Zellkerne geführt, zeigt die Schleimpfröpfe in der Ansicht von oben (Fig. 2b). Man sieht, dass jeder Schleimpfropf genau die Mitte des von der Zelle gebildeten Polygons einnimmt, und dass er allseitig von einer Lage von Protoplasma umgeben wird, das auf der Figur hell gehalten ist. Auf den ersten Blick könnte man glauben, die Zellkerne vor sich zu haben;

diese unterscheiden sich aber, abgesehen von ihrer Structur, schon durch ihre Färbung sehr deutlich von den Schleimpfröpfen."

Gegenüber diesen nicht bloss für die Sauglingsinfectionen, sondern auch für die intestinale Antikörper- und Giftresorption bei Neugeborenen sehr bedeutungsvollen Disse'schen Feststellungen hat nun Benda ge-

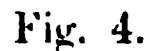
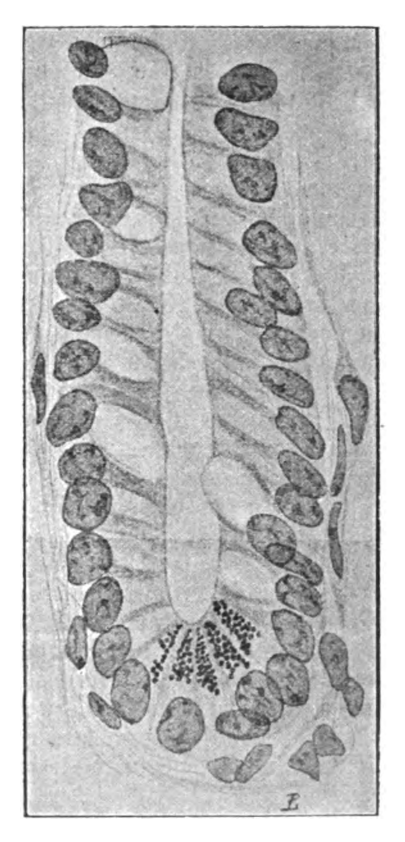


Fig. 4.



(Bloch.) Eine Lieberkühn'sche Drüse des Jejunum.
Im Grunde der Drüse sieht man die Paneth'schen Zellen mit ihren charakteristischen Secretkügelchen.

glaubt, wegen seines Nachweises von Becherzellen im embryonalen Magen Widerspruch erheben zu müssen. Dazu möchte ich Folgendes bemerken:

Becherzellen finden sich zahlreich im Epithel des Dünndarms und sind mit Schleim gefüllte Zellen, die den Schleim durch eine an ihrer Kuppe befindliche Oeffnung entleeren (ihr Schleim quillt in Alkalien, coagulirt in Säuren; er unterscheidet sich hierdurch vom Magenschleim, der zwar auch in Alkalien quillt, aber in Säure nicht coagulirt). Die Becherzellen gehen aus gewöhnlichen Epithelzellen hervor, indem sich ihr Protoplasma in Schleim umwandelt. Dieser quillt (unter Wasseraufnahme?), wo-

durch die Zellhülle ausgebuchtet und die ganze Zelle zur Becherzelle wird, die unter Umständen eine Rückverwandlung zur gewöhnlichen Epithelzelle erfahren kann. Es ist leicht verständlich, dass aus einer grösseren Gruppe von Epithelzellen, wenn alle gleichmässig mit Schleim gefüllt sind, keine die Becherform annehmen kann, was im Magen die Regel ist. Nur wenn einzelne Zellen in einer Zellengruppe mit Schleim gefüllt sind, kann die typische Becherform entstehen. Wenn Nachbargruppen, in Folge geringeren Schleimgehaltes der einzelnen Zellen, leichter compressibel sind, kann eben die prismatische Form vereinzelter Zellen und Zellengruppen in die Becherform übergehen, durch ihre Anfüllung mit Schleim und den dadurch bedingten Quellungszustand.

Sehr anschaulich sind diese Verhältnisse in der Figur 4 der schönen Arbeit von C. E. Bloch (Jahrb. f. Kinderheilkunde. 1903. November-Nummer. S. 776) zu erkennen.

Wenn daher Benda (Discussion in der Berl. med. Gesellschaft am 17. II. 1904) bei einem menschlichen Fötus von 7 Monaten „schönste Becherzellen“ im Magenepithel und „ausgiebigen Schleimbelag“ gesehen hat, ohne zu sagen, ob alle peripherischen Abschnitte der Epithelzellen verschleimt waren, sodass er es mit einer zusammenhängenden Schleimlage zu thun hatte, dann möchte ich gerade aus dem Vorhandensein (der im Magen des Erwachsenen normalerweise fehlenden) Becherzellen schliessen, dass die Schleimbildung noch mangelhaft ist. Benda machte die mit Heiterkeit aufgenommene Bemerkung im Anschluss an die Mittheilung des Becherzellenbefundes, dass die Berliner Kinder möglicher Weise „früher reif“ sind, wie andere Kinder. Die Berliner Kinder könnten gegenüber diesem zweifellos ganz gelungenen Witz sich jetzt revanchiren und sagen, dass Herr Benda nicht bloss witzig, sondern sogar „vorwitzig“ gewesen ist in der Sitzung der Berliner Gesellschaft vom 17. II. 1904.

Im Uebrigen möchte ich grade mit Herrn Benda es nicht verderben wollen nicht bloss wegen seiner im guten Sinne des Wortes witzigen Bemerkungen, die ich gelegentlich meines Studiums der Tuberculose-Discussionen in der Berliner medicinischen Gesellschaft von ihm gelesen habe; sondern auch, und zwar ganz besonders, wegen der Fülle seiner selbstbeobachteten Thatsachen und wegen seiner scharfsinnigen Verarbeitung des in der Literatur niedergelegten Materials auf dem phthisiognetischen Arbeitsgebiet.

Ich befinde mich auf gleichem Boden mit ihm, wenn er sagt: (Berl. Klin. Wochenschrift 1903, No. 10, S. 224):

„Wir können . . . behaupten, dass alles, was in den Mund kommt, auch in den Darmcanal hineinkommen und dort eine Infection hervorrufen kann. Ich brauche das nicht weiter auszuführen. Der Mund ist beim Sprechen, beim Singen u. s. w. der Haupt-Eingang für die Respirationsluft. Es kommt ausserdem durch Unreinlichkeit und durch alle möglichen Zufälligkeiten eine Unmenge von Dingen in den Mund, die nicht zur Nahrung und überhaupt nicht hineingehören. Jeder Familienvater wird wissen, was seine Kinder alles in den Mund bringen, was eigentlich keine Speise ist und da nicht hineingehört. Aber auch Erwachsene sind nicht immer besser geschützt. Auch wir werden uns erinnern, dass wir als Studenten mit anderen Leuten aus demselben

Weissbierglase getrunken haben, bei welchen wir vorher nicht die Tuberculin-Reaction gemacht hatten. (Heiterkeit.) Dann weise ich darauf hin, dass sich junge Leute auch küssen, ohne vorher die nöthigen anamnestischen Daten erhoben zu haben (Heiterkeit); auch dabei ist eine Quelle der Infection gegeben. Und dann ist auch sehr wichtig die gewerbliche Infection: es ist nachgewiesen, dass Glasbläser durch Benutzung derselben Instrumente sich inficiren können. — Also dann würde der nächste Punkt kommen, den Koch auch schon hervorgehoben hat, dass selbst wenn Tuberkelbacillen mit den Speisen in den Darmcanal kommen, sie noch immer nicht Perlsucht-Bacillen sind, sondern auch sehr wohl menschliche Tuberkelbacillen sein können, die bei mannigfachsten Gelegenheiten, durch Verunreinigung in die Nahrung gelangt sind. In fast allen Betrieben, in denen Fremde mit der Herstellung und Vertheilung von Nahrungsmitteln betraut sind, ist leider die Möglichkeit nicht auszuschliessen, dass auch tuberculöse Sputa in Berührung mit unsern Speisen kommen können, und wir haben also diese Möglichkeit der Infection des Darmtractus mit in Betracht zu ziehen. Die Schlüsse, die ich daraus ziehe, sind vor allen Dingen, dass eine casuistische Verwerthung der Darmtuberculose weder für noch gegen Koch zu benutzen ist."

Ferner (l. c. S. 223): „Ich habe ganz in demselben Sinne, wie Herr von Hansemann, auseinandergesetzt, dass der Darmcanal durch seine Schleimhaut in grossen Abschnitten eine nahezu vollkommene Immunität gegen die Infection mit menchlichen Tuberkelbacillen besitzt, und dass es infolgedessen nicht angängig ist, aus dem Ausbleiben einer Infection den Schluss zu ziehen, dass die eingeführten Bacillen nicht virulent gewesen sind."

Und (S. 224): „Wir können voraussetzen, dass, wenn wir grössere Zahlen in Vergleichung bringen aus Ländern, in denen z. B. viel ungekochte Milch verzehrt, viel rohes Fleisch gegessen wird, und dann bedeutende Unterschiede gegenüber den Daten in gut cultivirten Ländern haben, wo das nicht der Fall ist, wir daraus wohl einige Schlüsse ziehen können. Da kommt aber entschieden wieder der Einwand zur Geltung, dass wir bei solcher Statistik keine Controlle über die Gesichtspunkte haben, nach denen die Pathologen ihre Diagnose gestellt haben. Wir haben Statistiken aus England, wo primäre Darmtuberculose bis 63 pCt. gerechnet wird. Ich habe damals durch persönliche Umfragen bei mehreren Pathologen gehört, dass sie selbstverständlich Tuberculose der Tonsillen und der submaxillären Drüsen als Intestinal- und Fütterungstuberculose rechnen! Also ich glaube, dass wir am besten ganz davon absehen, diese Frage der primären Darmtuberculose mit der von Koch gestellten Frage der Identität von Menschen- und Rindertuberculose zu verquicken."

Ich möchte glauben, dass es nur einiger Zeit bedarf, bis Herr Benda aus einem Gegner meiner Lehre von der entscheidenden Bedeutung der infantilen Infection für die Phthisiogenese ihr Vertheidiger geworden sein wird. Meine Argumente sind ja experimentell controllirbar. Ist es richtig, dass die schützende Schleimschicht des Tubus alimentarius bis etwa 20 Tage nach der Geburt bei Individuen aller Säugethierarten viel weniger ausgebildet ist, als im späteren Lebensalter; ist es richtig,

was Gmelin für das Hundegeschlecht[1]) behauptet, dass ebenso lange die peptischen und tryptischen Fermente fehlen oder wenigstens sehr mangelhaft producirt werden; kann ferner nicht widerlegt werden, dass colloidale Antikörper zwar durch die Schleimhäute neugeborener Individuen ungehindert hindurchgehen und specifisch wirksam in das Blut aufgenommen werden, während die Schleimhäute gesunder erwachsener Individuen eben dieselben Antikörper nicht hindurchlassen; muss endlich zugegeben werden, dass selbst unschädliche Bacterien die intestinalen Schleimhäute der Neugeborenen passiren können: Dann sehe ich nicht recht ein, wie man sich der Schlussfolgerung wird entziehen können, dass die Gelegenheit zu einer intestinalen Infection mit Tuberculosevirus für Neugeborene ganz etwas Anderes bedeutet, wie für Erwachsene.

An dieser Stelle will ich nur auf die Bacterienpassage durch Schleimhäute noch etwas näher eingehen, indem ich ausführlicher berichte über meine zusammen mit Much ausgeführten Milzbrandexperimente, über welche ich schon in meinem Casseler Vortrag summarisch mich ausgesprochen habe.

In Meerschweinversuchen hat sich zum Zweck der stomachalen Einverleibung von Bacterien im hiesigen Institut am meisten bewährt das Einträufeln bacterienhaltiger Flüssigkeit mittelst einer Pipette in die Mundhöhle. Bei zurückgebogener Kopfhaltung lassen wir tropfenweise die Flüssigkeit in das weit offengehaltene Maul auf die Zungenwurzel fallen und warten mit der Einträufelung des nächsten Tropfens immer so lange, bis der vorhergehende hinuntergeschluckt ist. Eine Verletzung der Schleimhäute ist dabei gänzlich ausgeschlossen.

Wenn wir Milzbrandbacillen den Meerschweinen stomachal verabreichen wollen, dann machen wir das immer so, dass von einer jungen sporenfreien Agarcultur eine möglichst genau dosirte Menge in Milch gleichmässig verrieben wird; und zwar in gekochter Milch, weil frische ungekochte Milch antibacterielle Eigenschaften besitzen kann gegenüber dem Milzbrandvirus.

Eine ziemlich genaue Dosirung erreichen wir durch Abwiegen von Agarcultur. Beabsichtigen wir beispielsweise in einer Versuchsreihe mit 5 Meerschweinen die Bacillenfütterung, dann wiegen wir 0,1 g feuchte Bacillenmasse ab, vertheilen diese Quantität in 2 ccm Milch und geben jedem Meerschwein 0,4 ccm von der Bacillensupension. Jedes Thier hat dann 0,02 g Bacillenmasse bekommen.

In Uebereinstimmung mit früheren Versuchsergebnissen in unserem eigenen Institut und in anderen Instituten konnten wir von Neuem feststellen, dass ausgewachsene Meerschweine die Fütterung mit solchen sporenfreien Milzbrandbacillen, welche für sie nach subcutaner Impfung

1) In seiner sehr wichtigen Arbeit: „Untersuchungen über die Magenverdauung neugeborener Hunde," (Pflüger's Arch. f. d. g. Physiologie. 1902. Bd. 90, S. 591 ff), citirt W. Gmelin auch Hammarsten's Untersuchungen an Hunden und Katzen, ferner die Arbeiten von Wolffhügel, Zweifel, Huppert, Morrigia, Sewall, Kranenburg. Durch Prof. Leo (Bonn) werde ich auf seine positiven Fermentbefunde neugeborener Kinder aufmerksam gemacht.

sicher tödtlich sind, ohne Schaden vertragen, vorausgesetzt, dass bei der Fütterung die intestinalen Schleimhäute unverletzt sind. Wahrscheinlich werden die meisten Bacillen schon nach relativ kurzer Zeit mit dem Koth entleert. 6 Stunden nach der Fütterung haben wir im Magen, im Dünndarm und Dickdarm älterer Meerschweine vergeblich nach Milzbrandbacillen gesucht. Im Blinddarm liessen sich zwar noch nach 6 Stunden und noch nach 12 Stunden infectionstüchtige Milzbrandbacillen nachweisen; nach 25 Stunden waren sie aber auch dort verschwunden. Im Blute und in den Organen konnten wir auch nach sehr reichlicher Fütterung nie Bacillen finden.

Werden dagegen ganz junge Meerschweine auf eben dieselbe Art mit Milzbrandbacillen gefüttert, dann gehen die Bacillen in die Blutbahn über, und wenn man zur Fütterung virulentes Material verwendet hat, dann sterben sie ebenso an Milzbrand wie nach einer subcutanen Infection.

Von den sehr zahlreichen Versuchen zur Feststellung des Verhaltens neugeborener und wenige Tage alter Meerschweinchen gegenüber der stomachalen Milzbrandinfection, verdienen diejenigen eine ausführliche Besprechung, für welche eine für Meerschweine avirulente Bacillen-Modification von uns gewählt wurde.

No. 1.

Ein 7 Stunden altes Meerchweinchen erhielt die sehr grosse Bacillenquantität von 0,1 g eintägiger Axb-Agcarultur, wurde 1 Stunde später getödtet und sofort untersucht. Wir fanden dabei im Mageninhalt sehr zahlreiche Axb (sporenfreie Milzbrandbacillen) und andere Bacterien; nach Entfernung des Mageninhalts, auf der Magenschleimhaut aufliegend, wenige Axb, in der Schleimhaut und in der Magenwand keine Axb. Im Dünndarm und im Dickdarm befanden sich spärlich, im Blinddarm reichlich Axb, ca. 30mal mehr in der gleichen Raumeinheit, wie durchschnittlich in dem übrigen Darmlumen. Blut und innere Organe waren bacillenfrei.

No. 2.

Ein anderes neugeborenes Meerschweinchen von 70 g Gewicht wurde 2 Stunden nach ebenso reichlicher Fütterung durch Entbluten getödtet. Bei der Untersuchung des Magens fanden wir im flüssigen Inhalt reichlich, **auf** der Schleimhaut aufliegend weniger reichlich, **in** der Schleimhaut, und zwar in ihrer obersten Schicht, spärlich Axb. Im Dünndarm, Blinddarm und Dickdarm waren die Milzbrandbacillen ähnlich vertheilt wie in Versuch 1. Die inneren Organe liessen bei mikroskopischer Untersuchung und bei der üblichen culturellen Untersuchung von kleinen Impfproben keine Bacillen erkennen. Dagegen gingen aus 1,5 ccm Blut, die wir auf Agar in einer Petri-Schale ausgossen, mehrere Axb-Colonien an und aus einem anderen Theil des in einem Bouillon-Reagensglas aufgefangenen Blutes kam es gleichfalls zum Wachsthum einer typischen Milzbrandcultur. Die mikroskopische Untersuchung des frisch aufgefangenen Blutes und die Ueberimpfung einer Platinöse voll Blut auf Agar hatte ein negatives Ergebniss.

No. 3.

Bei einem neugeborenen Meerschwein, welches wir 4 Stunden nach der Axb-Fütterung durch Entbluten tödteten, wurde im Magen wenig, in der Magenwandung bei mikroskopischer Untersuchung keine Milzbrandbacillen gefunden. Dünndarm und Blinddarm enthielten Axb in sehr spärlicher Menge, während aus dem auf Agarplatten übergeimpften Blinddarminhalt sehr viele Axb-Colonien herausgezeichnet wurden. Pro 1 cm Blut wurden 6 Keime durch das Plattenculturverfahren nachgewiesen. Bei diesem Meerschweinchen gelang auch der Axb-Nachweis für ein in der Nähe des Blinddarms gelegenes Lymphknötchen in der Radix mesenterii.

No. 4.

Von einem 8 Stunden alten Meerschweinchen wurde 20 Stunden nach der Fütterung 1 ccm Blut aus der Art. femoralis entleert und nach Zusatz von etwas Bouillon auf Petri-Schalen ausgegossen. Es ging danach nur 1 Axb-Colonie an. 24 Stunden später wurde etwas Blut aus der Vena jugularis entnommen; in dieser Blutprobe konnten wir wieder mikroskopisch Axb nachweisen. 6 Stunden nach der zweiten Blutentnahme ging das Thier (an Erschöpfung?) zu Grunde. Wir konnten nach der Section weder im Tubus alimentarius, noch im Blut und in den Organen Axb auffinden.

Auf Grund dieser und ähnlicher Versuche sind wir zu der Schlussfolgerung gelangt, dass avirulente Milzbrandbacillen die Wandung des Tubus alimentarius normalerweise durchdringen und in die Blutbahn gelangen können, ohne eine zum Tode führende Milzbrandinfection zu bewirken. Als Prädilectionsstellen für den Bacillendurchtritt sehen wir die Magenwandung und Blinddarmwandung an.

Ausser mit avirulenten Milzbrandbacillen haben wir auch mit solchem Virus Versuche angestellt, welches zwar für Kaninchen, aber nicht für Meerschweine avirulent ist.

No. 5.

Einem neugeborenen Meerschweinchen von 70 g Gewicht wurde 6 Stunden nach der Fütterung mit 0,04 g Agarcultur eine Blutprobe abgenommen, in welcher wir weder mikroskopisch noch culturell Axb auffinden konnten. Nach drei Tagen starb das Thier. Bei der alsbald hinterher ausgeführten Untersuchung fanden wir mikroskopisch Axb in der Magenwandung und im Blinddarminhalt. Auch im Dickdarminhalt konnten noch einige Bacillen nachgewiesen werden. Sehr reichlich war der Axb-Befund in den mesenterialen und retroperitonealen Lymphdrüsen, sowie in der Leber; weniger reichlich in der Milz. Im Harn und im Blut fanden sich Atb in mässiger Menge (durchschnittlich 4 Bacillen in einem Gesichtsfeld; Leitz 600 fache Vergrösserung), während in Ausstrichpräparaten von der Herzkammerwand ca. 10 mal soviel Bacillen im Gesichtsfeld gefunden wurden.

Bei der Wiederholung ähnlicher Versuche konnten wir feststellen, dass dieselbe Cultur nach Verfütterung bei etwas

älteren Meerschweinchen den Milzbrandtod noch bewirkt, wenn die Thiere den 7. Lebentag noch nicht überschritten haben.

Als besonders bemerkenswerthen Befund möchten wir aus den hierhergehörigen Versuchsreihen noch das Durchwachsen von Milzbrandfäden durch die Magenwand hervorheben. Einen solchen Befund haben wir bei einem Meerschwein constatirt, welches im Alter von 8 Stunden, bei einem Gewicht von 85 g, wie gewöhnlich von uns stomachal mit Axb inficirt worden war. 7 Stunden nach der Fütterung fiel das Thier durch seine grosse Mattigkeit und Muskelschlaffheit auf. Wir tödteten es in diesem Zustande und fanden auf mikroskopischem Wege Axb, ausser im Magen, an keiner Stelle des Tubus alimentarius. Im Magen liessen sich einige zu langen Fäden ausgewachsene Bacillen durch die ganze Dicke der Wandung verfolgen.

Während die mikroskopische Untersuchung des Blinddarms und seines Inhalts ein negatives Ergebniss hatte, fanden wir ferner in einem kleinen mesenterialen Lymphknoten, welcher in der Nähe des Blinddarms gelegen war, mehrere Axb. Die mikroskopische Untersuchung des Blutes und der Organe gab überall ein negatives Resultat; aber nach reichlicher Ueberimpfung von Blut in Bouillon bekamen wir eine typische Milzbrandcultur.

Ich habe diese eigentlich für eine besondere Arbeit zurückgestellten Experimente, denen sich die überaus zahlreichen Versuche in meinem Institute über das Verhalten verschiedener Thierarten im infantilen und adolescenten Lebensalter gegenüber dem Tuberculosevirus anschliessen sollten, schon hier publicirt, weil ich die Hoffnung habe, dass Herr Benda durch diese Publication zur Nachprüfung der Marburger Versuchsergebnisse angeregt und dann aus einem Saulus ein Paulus werden könnte auf dem von mir in Angriff genommenen Arbeitsgebiet der Analyse von infantilen tuberculösen Infectionen und ihrer Wichtigkeit für den Verlauf der Tuberculose in späteren Lebensperioden.

---

3. Schütz.

Am 17. Februar 1904, in der Berliner medicinischen Gesellschaft, hat Professor Schütz, laut Bericht in der Berliner klin. Wochenschrift 1904 No. 9 S. 231 gesagt:

„Vor einigen Jahren glaubte Herr von Behring ein Tuberculin entdeckt zu haben, mit dem die Rindertuberculose geheilt werden könne. von Behring wandte sich deshalb an meinen Minister mit der Bitte, Heilversuche mit dem Tuberculin bei perlsüchtigen Rindern vornehmen zu lassen. Auf Anordnung des Ministers hatte ich diese Versuche zu leiten. Ich liess 20 Rinder kaufen, von denen 10 Stück mit manifester und 10 Stück mit latenter Perlsucht behaftet waren. In den Stall, in dem die tuberculösen Rinder untergebracht waren, liess ich 6 Kälber stellen, die sich bei der Tuberculinprobe als frei von der Perlsucht erwiesen hatten.

Unter den mit manifester Tuberculose behafteten Rindern befanden sich einige Kühe, deren Euter tuberculös erkrankt waren. Die Milch dieser Kühe wurde an die Kälber verfüttert. Jedes Kalb erhielt pro Tag 2 Liter Milch, und die Verabreichung der Milch dauerte vom 4. bis 20. Januar. In der Zeit vom 16. bis 18. März desselben Jahres wurden die Kälber getötet, und die Section derselben ergab Folgendes:

Am Darme der 6 Kälber waren keine Veränderungen nachzuweisen; dagegen waren bei 3 Kälbern die mesenterialen Lymphdrüsen perlsüchtig erkrankt. Die Erkrankung war aber eine sehr geringe, denn bei 2 Kälbern fanden sich in zwei, und bei einem Kalbe nur in einem Lymphdrüsenknoten ein paar stecknadelkopfgrosse käsige Herde. Im Inhalte desselben konnten Tuberkelbacillen nachgewiesen werden. Wer schon Sectionen bei Kälbern vorgenommen hat, wird mir zugeben müssen, dass der Nachweis so geringer perlsüchtiger Veränderungen in der grossen Masse von Lymphdrüsen, welche den Darm in Form von Strängen begleiten, ausserordentlich schwierig ist. Ferner waren bei allen Kälbern die mediastinalen und bronchialen Lymphdrüsen erkrankt. Die letzteren waren hasel- bis wallnussgross, hatten dicke Kapseln und zeigten auf dem Durchschnitte käsige Einsprengungen. Letztere enthielten reichlich Tuberkelbacillen. Nur bei 3 Kälbern fanden sich gleichzeitig einige erbsengrosse käsige Knoten in den Lungen. Auch in diesen Knoten wurden Tuberkelbacillen ermittelt.

Ich glaube aus diesem Versuche schliessen zu können, dass bei Rindern die Infection mit Perlsuchtbacillen durch die Respirationsorgane die Regel ist und leicht erfolgt, dass dagegen die intestinale Infection viel seltener ist. Auch lehrt der Versuch, dass die in die Lunge gelangten Bacillen nicht immer in derselben verbleiben, sondern oft wieder verschwinden, indem sie durch die Lymphdrüsen aufgenommen werden. Nach meiner Meinung spricht das Ergebniss des Versuchs gegen die Ansicht des Herrn von Behring, dass die Perlsucht der Rinder durch primäre intestinale Infection in sehr jugendlichem Lebensalter zu Stande kommt. Das Ergebniss erklärt auch die in den Schlachthäusern gemachten Beobachtungen, nach denen bei älteren tuberculösen Rindern etwa 80 pCt. in der Lunge und 30 pCt. in den mesenterialen Lymphdrüsen perlsüchtig erkrankt sind."

Dass nach aërogenem und alimentärem Bacillenimport in die natürlichen Eingangspforten für die Athmungsorgane und den Verdauungskanal auch unter den epidemiologisch gegebenen Verhältnissen eine primär-pulmonale Infection mit nachfolgender Lungentuberculose entstehen kann, ist zwar a priori nicht auszuschliessen. Der Beweis für die relative Häufigkeit eines solchen Vorkommnisses ist bisher jedoch durch frühere Autoren nicht geliefert worden. (cfr. Leitsätze sub IV No. 5 u. 6, S. 63 ff., sowie meine Auseinandersetzungen auf S. 24 des vorliegenden Heftes.)

Demgegenüber finde ich, je länger je mehr, überzeugende Beweise für meine Behauptung, dass Lungentuberculoseerkrankungen immer das Endergebniss sind, wenn — bei sicherem Ausschluss einer primärpulmonalen Infection — eine intestinale Aufnahme von Tuberkelbacillen mit nachfolgendem Uebergang in die Blutbahn stattgefunden hatte; und

ich habe mich bemüht, durch Argumente von verschiedener Art es wahrscheinlich zu machen, dass die primär-intestinalen Infectionen, zumal die infantil erworbenen, das bei weitem grösste Contingent stellen zu den mit Lungenschwindsucht endigenden Tuberculosefällen im Menschengeschlecht und im Rindergeschlecht.

Wenn nun Herr Geheimrath Schütz in einer Gesellschaft von der Bedeutung der Berliner medicinischen, ohne Widerspruch zu erfahren, Versuchsergebnisse mittheilt, die mit meinen Behauptungen in diametralem Gegensatz stehen, so erwächst mir die Pflicht, seine gegentheiligen Schlussfolgerungen auf ihre Richtigkeit zu prüfen, und dann, wenn er Recht hat, meine Behauptungen zurückzunehmen, oder wenn er Unrecht hat, mit aller Schärfe und rücksichtslosen Deutlichkeit die Fehlerquellen in seinen Schlussfolgerungen aufzudecken.

Wer den experimentellen Beweis dafür liefern will, dass eine Bronchialdrüsentuberculose und eine alveoläre Tuberculose im concreten Fall auf primär-pulmonale Infection (nach Einathmung von Tuberkelbacillen durch die Trachea hindurch) zu beziehen ist, der wird soviel als möglich die intestinale Infection mit nachfolgendem Bacillenimport in die Lymphgefässe und Blutgefässe ausschliessen müssen. An die Erfüllung dieser selbstverständlichen Forderung hat aber Herr Schütz zum Theil nicht einmal gedacht; und wo er geglaubt hat, diese Forderung zu erfüllen, da ist er mit nicht genügender Kenntniss unserer sicher gestellten experimentellen Erfahrungen an seine Kälberversuche herangegangen.

Ich beginne mit der Begründung meines zweiten kritischen Einwandes, dass Herr Schütz nicht mit genügender Kenntniss unserer sicher gestellten experimentellen Erfahrungen an seine Kälberversuche herangegangen ist.

Er sagt wörtlich (s. o.): „Ich glaube aus diesem Versuche schliessen zu können, dass . . . . die intestinale Infection viel seltener ist“ (sc. als die Infektion durch die Respirationsorgane).

Hat nun Herr Schütz bei seinen 6 Kälbern die Möglichkeit ausgeschlossen, dass sie intestinal inficirt waren, dass sie speciell in der ersten Lebensperiode eine intestinale Infection erlitten hatten, wonach sie, wie ich behaupte, unfehlbar der lymphogenen Infection von den intestinalen Schleimhäuten aus verfallen sein mussten? Dass er an diesen Einwand gedacht hat, dafür spricht mir die Angabe, seine 6 Kälber hätten sich „bei der Tuberculinprobe als frei von der Perlsucht“ erwiesen.

Nun ist es aber eine keinen Zweifel zulassende Thatsache, dass die Tuberculinprüfung kein geeignetes Mittel ist zur Feststellung einer stattgehabten Infection mit Tuberculosevirus, wenn seit der Infection nur kurze Zeit vergangen ist, zumal wenn die Infection relativ schwach gewesen ist. Man kann sich durch ad hoc ausgeführte experimentelle Infection mit Leichtigkeit davon überzeugen, dass bei Kälbern nicht bloss Wochen, sondern Monate vergehen können, ehe sie nach der aërogenen und alimentären Infection auf die übliche Tuberculindosis unzweideutig mit Temperatursteigerung reagiren. Wenn demnach Herr Schütz keinen anderen Beweis dafür besitzt, dass seine 6 Versuchskälber vor der Einstellung in den tuberkulosedurchseuchten Stall noch

nicht mit Tuberkelbacillen inficirt waren, dann sind von vornherein alle seine Schlussfolgerungen hinfällig. Ein vollkräftiger Beweis dafür, dass ein Kalb während der ersten Lebenstage und Lebenswochen noch nicht mit Tuberkelbacillen inficirt ist, kann unter den gewöhnlichen Aufzuchtbedingungen keineswegs leicht geliefert werden. Das aber durfte wenigstens erwartet werden, dass Herr Schütz Angaben darüber machte, ob seine Kälber von tuberculosefreien Kühen und aus einem tuberculosereinen Stall herstammten; ob sie mit tuberkelbacillenfreier Milch bis zur Einstellung in seinen Versuch ernährt und wie alt sie waren, als der Versuch begann. Aus dem Fehlen aller diesbezüglichen Daten muss ich schliessen, dass Herr Schütz keine genügende Kenntnis davon besitzt, welche Anforderungen ein gut geschulter Tuberculoseforscher an die Exactheit solcher Versuche zu stellen hat, welche einen nennenswerthen Beitrag zur Entscheidung der Frage nach der Häufigkeit der Lungentuberculose — einerseits im Gefolge einer primär-pulmonalen und andererseits einer primär-intestinalen Infection — liefern sollen.

Ich habe meinerseits sehr viele Kälberexperimente zur Entscheidung dieser Frage unternommen, und ich darf hinzufügen, dass ich daraufhin schon jetzt die persönliche Ueberzeugung von ihrer Beweiskraft für die epizootische Entstehung der Lungentuberculose von Rindern vorwiegend auf hämatogenem Wege, nach intestinalem Bacillenimport, gewonnen habe. Aber es kann noch Jahr und Tag dauern, ehe ich es wage, meine diesbezüglichen Kälber-Beobachtungen der Oeffentlichkeit zu übergeben. Dann hoffe ich allerdings auch, dass meine Schlussfolgerungen eine sachverständige Kritik besser aushalten werden, wie die Schütz'sche Schlussfolgerung, wonach seine Versuche ergeben hätten, „dass bei Rindern die Infection mit Perlsuchtbacillen durch die Respirationsorgane die Regel ist und leicht erfolgt, dass dagegen die intestinale Infection seltener ist.“

Unter der Voraussetzung, dass seine 6 Kälber während der ersten Lebenstage Gelegenheit gehabt haben zur Aufnahme von Tuberkelbacillen aus der Luft oder mit der Milch, musste nach ihrem Eindringen in die lymphatischen Receptorenapparate des Nasenrachenringes das eintreten, was ich bei meinen Fütterungsversuchen immer gesehen habe, und was die Sectionsbefunde bei den Schütz'schen Kälbern in Wirklichkeit ergeben haben, nämlich die Fortführung der Bacillen auf dem Wege der Lymphgefässe des Halses bis zu den Mediastinaldrüsen, und die tuberculöse Mediastinaldrüsenerkrankung. Dass dann hinterher auch die bronchialen Lymphdrüsen und die Lungen tuberculös werden können, ohne dass eine direkte Einwanderung der Tuberkelbacillen in die Lungen durch den Kehlkopf und die Trachea hindurch vorausgeht, das ist nicht bloss eine von mir aufgestellte und experimentell begründete Behauptung, das wird vielmehr kaum noch von einem Sachverständigen geleugnet. Andererseits fehlen meines Wissens noch die experimentellen Beweise dafür, dass eine Tuberculose der mediastinalen Lymphdrüsen überhaupt auf anderem, als dem lymphogenen Wege entsteht.

In den vorliegenden Fällen spricht übrigens die Grösse, die Kapselverdickung und die Verkäsung der mediastinalen Lymphdrüsen fast unwiderleglich dafür, dass sie auf eine

sehr frühe Infectionsperiode zu beziehen sind, und auf Grund meiner eigenen experimentellen Erfahrungen darf ich mit Sicherheit die Behauptung aufstellen, dass die Schütz'schen Kälber sämmtlich einer tuberculösen Infection in den ersten Lebenstagen ausgesetzt gewesen sein mussten, so dass für mich die spätere Fütterung mit tuberkelbacillenhaltiger Milch bloss die Bedeutung von additionellen Infectionen haben kann.

Abgesehen von der Mediastinaldrüsentuberculose bei sämmtlichen 6 Kälbern, hatten mindestens 3 der Schütz'schen Kälber auch Gelegenheit ihre Bronchialdrüsentuberculose auf hämatogenem Wege, nach einer Darmpassage der Tuberkelbacillen, zu acquiriren; das beweist der positive Befund von verkästen mesenterialen Lymphdrüsenknoten. Schütz selbst betont, dass es ausserordentlich schwierig ist, kleine Perlsuchtknoten überall festzustellen, wo sie thatsächlich vorhanden sind, und es ist daher möglich, dass auch die anderen Kälber nicht frei waren von Bauchtuberculose. Es lohnt aber kaum der Mühe, die Analyse noch weiter zu treiben, und die Frage zu discutiren, ob die Bauchtuberculose einer nicht beabsichtigten Frühinfection, oder der willkürlichen alimentären Tb.-Fütterung zuzuschreiben ist. Denn dass die Erkrankung der mesenterialen Lymphdrüsen auf dem Umwege über die Respirationsorgane erfolgt sein sollte, wird auch Herr Schütz kaum behaupten wollen.

Von den „drei Fällen mit einigen erbsengrossen käsigen Knoten in den Lungen" wäre es von Interesse zu erfahren, ob sie vielleicht subpleural lagen, weil ich, vergesellschaftet mit Mediastinaldrüsenverkäsung und Mesenterialdrüsenverkäsung, das subpleurale Auftreten von Lungenknötchen bei Rindern sehr häufig beobachtet habe.

Irgendwelche Anzeichen dafür, dass von den tuberculösen Befunden bei den 6 Schütz'schen Kälbern überhaupt etwas für eine primär pulmonale Infection spricht, habe ich nicht entdecken können.

Die Berechtigung des zweiten Theils meiner ablehnenden Kritik glaube ich hiermit einwandsfrei erwiesen zu haben. Wenn ich dann ausserdem sagte, dass Herr Schütz „zum Theil an die Erfüllung einer selbstverständlichen Forderung (des Ausschlusses der Möglichkeit einer intestinalen Infection in seiner die primär pulmonale Entstehungsweise einer Lungentuberculose beweisen sollenden Versuchsreihe) nicht einmal gedacht hat", so bedarf es zum Beweise dieser meiner Behauptung bloss des Hinweises auf die Thatsache, dass er seine Kälber mit der Milch von perlsüchtigen Kühen gefüttert hat. Ich darf Herrn Schütz die experimentell begründete Versicherung geben, dass er genau das gleiche Tuberculosebild bei der Section seiner Kälber gefunden haben würde, wenn er seine Kälber in einen Raum gebracht hätte, wo eine Inhalation von Tuberkelbacillen gar nicht möglich war!

Noch ein paar Worte über den Schlusspassus des vorangestellten Citats. Dass die thatsächliche Bevorzugung der Lungen in Bezug auf die bei der Section zu findenden Herderkrankungen, nicht mit einer primär-pulmonalen Infection nothwendiger Weise in Zusammenhang zu

bringen ist, haben ausser mir v. Baumgarten und seine Schüler, Aronson, Hüppe-Weleminsky, v. Hansemann-Ito, Westenhöfer und viele Andere einwandsfrei bewiesen; und es ist jetzt eben das thema probandum, durch sorgfältige experimentelle und statistische Analysen zu zeigen, ob meine Lehre von der überwiegenden Bedeutung der infantil erworbenen intestinalen Infectionen, für welche auch Westenhöfer in seiner Arbeit aus dem Berliner pathologischen Institut des Geheimrath Orth eintritt, richtig ist oder nicht. Diese Frage glaubt Herr Schütz endgiltig beantworten zu können durch den Hinweis auf das überaus häufige Vorkommen von Lungentuberculose im späteren Lebensalter der Rinder, gleich als ob ihm gänzlich unbekannt wäre, dass tuberculöse Lungenerkrankungen immer das Ende vom Liede sind, bei allen Säugethieren, gleichgiltig, ob wir die nach längerem Kranksein zum Tode führende Infection mit Tuberkelvirus von der Haut aus, vom Tubus alimentarius aus, von serösen Höhlen aus, vom Blute aus, oder sonst irgendwie bewirken! Sollte Herr Schütz das in der That noch nicht wissen, dann rathe ich ihm zu dem einfachen Experiment, bei welchem man relativ schwaches Tuberculosevirus in die Bauchhöhle einbringt. Ist danach der Krankheitsverlauf ein chronischer, dann ist 1000 gegen 1 zu wetten, dass bei der Section des an Tuberculose verendeten Individuums Lungentuberculose gefunden werden wird, auch wenn jede Möglichkeit einer pulmonalen Infection durch inhalirte Tuberkelbacillen auf's sorgfältigste ausgeschlossen war.

Das obenangestellte Citat aus den Bemerkungen des Geheimrath Schütz in der Berliner med. Ges. am 17. Februar 1904 enthält weiterhin noch einige Beispiele von einer irrthümlichen Darstellung mehrerer Daten, die mich sehr nahe angehen, so dass ich nicht stillschweigend darüber hinweggehen kann.

Herr Schütz schiebt mir zunächst ganz mit Unrecht die Behauptung einer Tuberculoseheilwirkung des Tuberculins zu, welches bekanntlich das durch heisses Glycerinwasser aus Tuberkelbacillen extrahirbare Gift ist. Die Entdeckung der Heilwirkungen des Tuberculins gehören bekanntlich ganz ausschliesslich R. Koch an. Was ich meinerseits bei den von Schütz im Auftrage des landwirthschaftlichen Ministeriums angekauften Rindern erproben wollte, das war die therapeutische Wirkung einer grösseren Zahl von sehr verschiedenen Präparaten, welche ich aus Tuberkelbacillen gewonnen habe. Diese Präparate waren zum Theil nur mit Buchstaben bezeichnet, und Herrn Schütz habe ich über ihre Gewinnungsweise keine Mittheilung gemacht. Es befand sich darunter auch mein jetziger Tuberculose-Impfstoff für Rinder. Wenn Herr Schütz diesen Impfstoff als „Tuberculin" bezeichnet, so ist das eine Begriffsverwirrung, die dadurch nicht geringer wird, dass sie noch im vorigen Jahre auch dem Geh. Ob.-Med.-Rath Prof. Kirchner passirt ist, zu welcher Begriffsverwirrung ich meinerseits aber keine Veranlassung gegeben habe.

Herr Schütz sagt ferner, er hätte meine tuberculosetherapeutischen Versuche zu „leiten" gehabt. Ich kann dazu nur sagen, dass ich an Deutlichkeit der Sprache es nicht habe fehlen lassen von dem Moment ab, wo er als „Leiter" meiner Versuche auftreten wollte! Keinen Augen-

blick habe ich gezögert, meine Berliner Versuche abzubrechen, als Herr Schütz nicht mehr meine Anordnungen unbesehens ausführen liess durch den leider verstorbenen Thierarzt Niebel, welcher mit aufopfernder Gewissenhaftigkeit und grösstem Sachverständniss mir seine Mitarbeit widmete.

Wegen der aktenmässig festgestellten Differenzen zwischen mir und Herrn Schütz sah ich mich gezwungen, meine tuberculosetherapeutischen Rinderversuche nach Marburg zu verlegen, und ich hoffe bewiesen zu haben, dass ich zwar ohne Herrn Schütz die in Berlin von mir begonnenen Versuche zu einem glücklichen Ende führen konnte, aber dass er ohne mich eigentlich nichts Rechtes zustande gebracht hat. Unter diesen Umständen kann doch von einer „Leitung" meiner Versuche durch Herrn Schütz nicht die Rede sein, ebenso wenig wie er meine tetanotherapeutischen und diphtherietherapeutischen Versuche in der thierärztlichen Hochschule „geleitet" hat. Koch, Löffler und ich, wir haben uns des Einflusses von Herrn Schütz im landwirthschaftlichen Ministerium bedient, um die auf andere Art für kostspielige Versuche an grossen Thieren nicht zu erlangenden Mittel disponibel zu machen; es ist aber doch wohl eine nicht ganz richtige Einschätzung seiner Mitwirkung, wenn Herr Schütz hinterher meint, Koch, Löffler und ich hätten unter seiner „Leitung" gearbeitet.

Ich will auch an anderen Beispielen zu zeigen versuchen, wie sich die Verhältnisse der Wirklichkeit im Denken des Herrn Geheimrath Schütz leicht verschieben.

In No. 31 der Berl. Klin. W. 1903 (Sitzung der Berl. medicin. Ges. vom 15. II. 03) finden sich folgende von ihm herrührenden Sätze:

„Herr Geheimrath Orth hat die Frage erörtert, ob die menschliche Tuberculose auf Rinder übertragbar ist und dabei behauptet, dass die Schlussfolgerung von Koch als unrichtig erwiesen sei: „dass die menschliche Tuberculose auf das Rind nicht übertragen werden kann." Ich bin anderer Ansicht.

Koch hat in seinem Vortrage zu London alle Möglichkeiten einer Infection mit Tuberkelbacillen angeführt. Er sagt, dass er in dem Auswurfe der Schwindsüchtigen die Hauptquelle der Infection für Tuberculose sehe. Dagegen komme die hereditäre Tuberculose so ausserordentlich selten vor, dass man diese Entstehung für die praktischen Maassnahmen ausser Acht lassen könne. Auch sei durch experimentelle Untersuchungen festgestellt, dass eine Uebertragung der Tuberkelbacillen von tuberculösen Menschen auf Thiere nicht zu befürchten sei. Nachdem Koch dann noch die bisher ausgeführten Versuche mitgetheilt hat, schliesst er mit dem oben angeführten Satze.

Aus diesem Satze geht nach meiner Meinung hervor, dass Koch nicht die experimentelle, sondern nur die spontane Uebertragung der Tuberculose vom Menschen auf das Rind bestreitet, dass dieser Satz also im epidemiologischen Sinne aufzufassen ist. Ein anderer Sinn kann nach meiner Meinung in dem Satze garnicht gefunden werden."

ferner:

„Werden Sie den Tetanus, welcher experimentell auf Hühner übertragen werden kann, als eine Krankheit der Hühner bezeichnen?

Gewiss nicht, weil er spontan bei Hühnern noch niemals beobachtet worden ist.

Werden Sie den Bacillus pyocyaneus zu den Erregern der Sepsis bei Menschen rechnen, weil er unter gewissen prädispositionellen Verhältnissen gelegentlich einmal die Sepsis bei ihnen hervorrufen kann? Auch dies werden Sie nicht thun.

Werden Sie die Tuberculose des Menschen als eine auf Rinder übertragbare Krankheit bezeichnen, oder werden Sie Menschen- und Rindertuberculose als identische Krankheiten ansehen, weil es in einigen Fällen experimentell gelungen ist, mit menschlichen Tuberkelbacillen eine allgemeine Tuberculose bei Rindern zu Stande zu bringen? Sie können dies nach meiner Meinung nicht thun, weil eine spontane Uebertragung der Tuberculose vom Menschen auf das Rind noch niemals beobachtet worden ist.“

endlich:

(nach einem unvollständigen und dadurch sinnentstellenden Citat meiner Rinderversuche:

„Mithin **bestätigt** Herr von Behring die Ergebnisse der von Koch und mir ausgeführten Versuche. Zu diesem Ergebnisse haben nach meiner Meinung auch die Versuche im Kaiserlichen Gesundheitsamte geführt. Selbst Römer giebt an, dass die Rindertuberkelbacillenstämme durchweg einen schwereren und rascheren Krankheitsverlauf hervorrufen und ausgedehntere Organerkrankungen bewirken als die menschlichen Tuberkelbacillen.“

---

2 Jahre vorher hatte ich die Unterscheidung zwischen experimenteller und epidemiologischer Infection auch meinerseits gemacht; da aber Herr Schütz, wie es scheint, selbständig auf diese Unterscheidung gekommen ist, so konnte er zu Schlussfolgerungen bei der Analyse von experimentellen und epidemiologischen bezw. epizootischen Infectionen gelangen, die den meinigen diametral entgegengesetzt sind.

In meinem Diphtheriebuch (Bibliothek v. Coler. Aug. Hirschwald 1901) S. 94 ff. sagte ich nämlich:

„Die Begriffe Immunität (Unterempfänglichkeit, Unterempfindlichkeit für einen Infectionsstoff, Infectionsschutz) und Ueberempfänglichkeit (Ueberempfindlichkeit, Disposition, Prädisposition, verringerte Widerstandsfähigkeit für einen Infectionsstoff) haben zur Voraussetzung den Begriff einer normalen Empfänglichkeit.

Immunität und Ueberempfänglichkeit sind Begriffe, die der Beobachtung eines auffallenden (anomalen, abnormen) Verhaltens eines Individuums oder einer Gruppe von Individuen gegenüber krankmachenden Stoffen entsprungen sind. Für die Römer waren beispielsweise die Angehörigen einiger afrikanischer Völkerschaften schlangengiftimmun. Das Normale war die Schlangengiftempfänglichkeit, das Abnorme die Schlangengift-Immunität vom Standpunkt der Römer aus. In moderner Zeit nennen wir Individuen nicht bloss dann immun, wenn wir ihr Verhalten gegenüber einem Krankheitsstoff vergleichen mit dem Verhalten der grossen Mehrzahl von Individuen derselben Art, sondern wir nennen beispielsweise Hühner tetanusgiftimmun, weil sie sich gegenüber dem Tetanusgift anders verhalten als Mäuse, Meerschweine, Pferde und

alle anderen Säugethiere; seltener schon kommt es vor, dass Menschen immun genannt werden, wenn sie nicht durch solche Krankheitsstoffe gefährdet sind, die für manche Thierarten als verderblich gelten. A priori ist ja nicht recht einzusehen, warum wir alle Thierarten als syphilisimmun und als malariaimmun bezeichnen, aber kaum Veranlassung dazu finden, das Menschengeschlecht schweinerothlaufimmun, schweinepestimmun u. s. w. zu nennen. Da kommt eben unser nicht sehr logischer anthropocentrischer Standpunkt zur Geltung! Grössere Bedeutung als diese sprachlichen Inconsequenzen haben diejenigen Unklarheiten im Gebrauche des Wortes Immunität, welche im Zusammenhang stehen mit der Thatsache, dass nicht genügend unterschieden wird zwischen epidemiologisch und experimentell festgestellter Immunität.

Mäuse, Meerschweine und andere im Experiment mit Leichtigkeit tetanisch zu machende Thierarten sind vom epidemiologischen Gesichtspunkt aus geradezu als immun zu betrachten. Es giebt ferner kaum Thierarten, die so leicht im Experiment mit Milzbrandbacillen krank gemacht werden können, wie Mäuse und Meerschweine. Diese beiden Thierarten besitzen so wenig Widerstandskräfte gegenüber der Milzbrandinfection, dass ein einziger virulenter Milzbrandbacillus zur Herbeiführung einer tödtlich verlaufenden Infection genügen kann, und doch gehört das spontane Auftreten des Milzbrands bei Mäusen und Meerschweinen so sehr zu den Ausnahmen, dass ich selbst es noch nie beobachtet habe, trotzdem ich viele Tausende von diesen Thieren eng zusammengepfercht mit milzbrandkranken und milzbrandverendeten Individuen im Laufe der Jahre beobachtet habe. Im Gegensatz dazu würden unter gleichen Lebensbedingungen Rinder und Schafe zweifellos zu einem grossen Prozentsatz milzbrandkrank werden, obwohl sie im Experiment viel schwerer zu inficiren sind.

Wenn an diesen Beispielen erkannt werden kann, dass eine statistisch festzustellende epidemiologische Immunität durchaus nicht zusammenfallen muss mit einer geringen Empfänglichkeit im willkürlich angestellten Experiment, so lässt sich andererseits auch beweisen, dass die statistisch nachzuweisende starke Durchseuchung einer bestimmten Thierart mit einem Virus nicht ohne weiteres schliessen lässt auf eine besonders hohe Empfänglichkeit derselben Thierart bei willkürlicher Einverleibung des Virus. Es giebt wohl keine Thierart, die von der Tuberculose so durchseucht wäre wie das Rindvieh; versucht man aber im Experiment, Rinder auf die Art tuberculös zu machen, welche bei Meerschweinen, Kaninchen, ja sogar bei Ziegen und Schafen zum Ziele führt, nämlich durch Einbringen lebender Tuberkelbacillen in das subcutane Gewebe, dann werden Rinder dadurch so wenig geschädigt, dass man sie auf Grund eines derartigen Experiments geradezu als tuberculoseimmun bezeichnen müsste. Ich habe im Laufe von 6 Jahren mehr als 20 Rinder beobachtet, welchen zum Theil nicht weniger als $^1/_2$ Liter von einer virulenten Tuberculose-Bouillonkultur subcutan eingespritzt worden war, ohne dass danach eine allgemeine Tuberculoseinfection eintrat, und wenn mehrere Monate oder Jahre hinterher die Thiere getödtet wurden, dann konnte weder aus dem Befunde an der Injections-

stelle noch an den inneren Organen auf eine voraufgegangene Einspritzung lebender Tb-Kultur geschlossen werden. Selbst vom Peritoneum aus gelingt eine zum Tode führende Infection durch Einspritzung lebender Tuberkelbacillen[1]) nur ausnahmsweise; bei derjenigen Infectionsmethode aber, die mich bei Rindern noch am sichersten zum Ziele geführt hat, bei intravenöser Injection von Tuberkelbacillen, sterben die epidemiologisch fast als tuberculoseimmun anzusehenden Hunde und Pferde viel eher an generalisirter Tuberculose wie die Rinder. Ich werde an anderer Stelle auf die hygienischen und therapeutischen Consequenzen eingehen, welche ich aus diesen experimentellen Ergebnissen gezogen habe; hier wollte ich nur an einem eklatanten Beispiel zeigen, dass es nicht überflüssig ist, die Frage zu erwägen, ob aus der Thatsache der so grossen Verbreitung der Bretonneau'schen Diphtherie unter dem Menschengeschlecht, und ihrem fast vollständigen Fehlen unter den Thieren, die Schlussfolgerung zu ziehen ist, dass Menschen auch im Experiment leichter zu inficiren wären — falls das angängig sein würde —, als beispielsweise kleine Vögel, Meerschweine und Kaninchen. Ich glaube nun aus dem Verhalten solcher Menschen, bei denen im subcutanen Gewebe und auf der Conjunctivalschleimhaut die Diphtheriebacillen zu localen Entzündungsprozessen ohne Störung des Allgemeinbefindens die Veranlassung geben, schliessen zu dürfen, dass das nicht der Fall ist."

Man sieht, wie verschieden in verschiedenen Köpfen sich dieselben Dinge und Verhältnisse wiederspiegeln können!

Ich bin erstaunt gewesen, dass sich Niemand in der Berliner medicinischen Gesellschaft gefunden hat, der die rhetorischen Fragen von Herrn Schütz alle einfach mit „ja" beantwortet hat. Wenn ich Hühner, Kaninchen, Meerschweine, Mäuse mit charakteristischem Tetanus behaftet sehe, was ist denn dieser Tetanus anderes als eine Krankheit der Hühner, Kaninchen, Meerschweine und Mäuse?

Ganz unklar ist mir, was eigentlich das Beispiel vom Bac. pyocyaneus beweisen soll. Wenn ein Mensch durch diesen Bacillus krank wird, soll etwa seine Krankheit deswegen geleugnet werden, weil sie zufällig in einem älteren Lehrbuch noch nicht beschrieben worden ist?

Herr Lassar und andere Autoren haben einwandsfrei vom Rinde auf den Menschen übertragene Tuberculose demonstrirt. Was heisst demgegenüber das Wort „spontan", und wie denkt sich Herr Schütz eine durch menschliche Tuberkelbacillen entstandene Hauttuberculose entstanden, wenn er den Uebertragungsmodus in Gegensatz bringt zu dem Uebertragungsmodus durch Rindertuberkelbacillen entstandener Tuberculosefälle beim Menschen?

Mir kommt es hier hauptsächlich aber auf Folgendes an:

In Koch's eigenen Aussprüchen findet sich Nichts, was die Interpretation seiner Londoner Mittheilungen in dem hier von Herrn Schütz wiedergegebenen Sinne zulässig erscheinen lässt; und auch Herr Schütz

1) Ueberall hier handelt es sich um die jetzt als Tuberculoseimpfstoff für Rinder von mir benutzte Tuberkelbacillenkultur.

hat diese Interpretation erst gefunden, als er — gleichfalls in der Berliner medicin. Gesellschaft — durch Herrn Orth in die Enge getrieben worden war.

Am 1. Juli 1903 sagte (laut Berl. klin. Wochenschr., No. 29, S. 670) Herr Schütz;

„Geheimrath Koch hatte in einer Sitzung des Kaiserlichen Gesundheitsamts, welcher eine grosse Anzahl von Fachmännern beiwohnte, den Wunsch ausgesprochen, dass die Versuche, welche wir zusammen gemacht hatten, noch einmal wiederholt, also die Ergebnisse derselben controllirt würden. Darauf wurde beschlossen, dass mit der Wiederholung der Versuche das Kaiserliche Gesundheitsamt zu betrauen sei, und dass dieselbe nach einem in der Sitzung festgestellten Plane erfolgen solle. Diesem Wunsche hat sich das Kaiserliche Gesundheitsamt in der bereitwilligsten Weise unterzogen und hat mit grosser Mühe und Sorgfalt seit etwa 2 Jahren viele Reihen von Versuchen mit Reinculturen der Tuberkelbacillen bei Kälbern ausgeführt. Die Ergebnisse dieser Versuche sollen am nächsten Montage in einer Sitzung, zu der das Kaiserliche Gesundheitsamt besondere Einladungen erlassen hat, mitgetheilt werden. Ich bin über die Ergebnisse dieser Versuche nicht unterrichtet, möchte aber glauben, dass Sie es in Uebereinstimmung mit mir für richtig halten werden, wenn ich die Erklärungen des Gesundheitsamtes abwarte, aus denen sich ergeben wird, ob die Schlussfolgerungen von Koch zutreffend waren oder nicht. An die Stelle der kritischen Widerlegungen soll das Ergebniss des Experimentes treten, welches vielleicht eine so überwältigende Sprache führt, dass jede weiterere Erörterung ausgeschlossen ist. Ich gehe deshalb auf diesen Theil meines Vortrags nicht ein. (Heiterkeit.)

Wie wenig „überwältigend“ die Sprache der Reichsgesundheitsamts-Experimente zu Gunsten der Artverschiedenheit gewesen ist, das hat Orth treffend mit folgender Kritik (Berl. klin. Wochenschr. 1903, No. 29, S. 660) gezeigt:

„Die Gesellschaft hat gehört, dass auch die vom Reichsgesundheitsamt angestellten Experimente die seitherigen Erfahrungen vollauf bestätigt haben. Trotz des mit voller Absicht angewandten ungünstigen Infectionsmodus sind doch 4, d. h. 10 pCt. aus Menschen herausgezüchtete Bacillenstämme gefunden worden, welche eine progrediente allgemeine Tuberculose bei Kälbern erzeugten, und zwar nicht nur bei je einem Kalbe, sondern theilweise bei 3 und 4 Kälbern in ganz regelmässiger Weise, und welche z. Th. bei intravenöser Injection in wenigen Wochen die Kälber durch allgemeine Tuberculose tödteten. Zwei von diesen Stämmen sind Kindern mit allgemeiner Miliartuberculose entnommen, einer von diesen ist aus den Lungen herausgezüchtet worden, sodass hier auch nicht der Schatten eines Zweifels darüber bestehen kann, dass derselbe Bacillenstamm, welcher eine allgemeine Tuberculose beim Menschen erzeugt hatte, auch im Stande war, eine ebensolche Tuberculose bei Kälbern hervorzurufen.

Ich möchte aber doch auch noch weiter betonen, dass ausser diesen 4 noch 7 (d. h. 18 pCt.) andere menschliche Bacillenstämme, welche zum Theil auch von Erwachsenen stammten, sich keineswegs als indifferent für Kälber erwiesen haben, sondern trotz der ungünstigen

4*

Art des Eintritts (subcutane Injection) doch im Stande waren, schwere tuberculöse Veränderungen regionärer Lymphdrüsen zu erzeugen, in denen nach 4 Monaten noch lebensvolle Bacillen vorhanden waren, M. H., so gut wir von einem Kinde, welches nur in Halsdrüsen oder in einer Bronchialdrüse tuberculöse Veränderungen mit Tuberkelbacillen hat, sagen, es sei tuberculös, ebenso gut müssen wir diese Kälber gleichfalls für tuberculös erklären, und wir sind dazu um so mehr berechtigt, als auch beim Rindvieh spontan solche localisirte Perlsucht vorkommt und als nach sonstigen Erfahrungen — auch des Reichsgesundheitsamts — anzunehmen ist, dass diese Stämme bei andersartiger Einführung (intravenöser, intraperitonealer etc.) wahrscheinlich noch schwerere Veränderungen bei Kälbern erzeugen können. Also von 39 Stämmen haben sich immerhin 11, d. h. ca. 28 pCt., bei subcutaner Einführung als virulent für Kälber erwiesen, während von 7 Perlsuchtstämmen 1 (d. h. 14 $^1/_4$ pCt.) nicht im Stande war, eine schwerere progressive Tuberculose bei Kälbern zu erzeugen. Das sind Resultate, welche in Verbindung mit den Resultaten der anderen Untersucher beweisen, dass sowohl vom Menschen stammende Bacillen bei subcutaner Einverleibung bei Kälbern progressive Tuberculose erzeugen können, als auch von Kälbern stammende sich als avirulent erweisen können, dass also in der subcutanen Infection von Kälbern kein Mittel gegeben ist, um vom Menschen und vom Vieh stammende Bacillen sicher zu unterscheiden, und welche weiterhin gestatten, den jetzigen Stand der wissenschaftlichen Frage zu präcisiren, dass Tuberculose vom Menschen auf das Vieh und vom Vieh auf den Menschen übertragen werden kann."

Dieser Kritik brauche ich meinerseits nichts hinzufügen.

Ebensowenig habe ich nöthig, die Insinuation zurückzuweisen, als ob ich und Römer jemals für eine Artverschiedenheit der vom Menschen und der vom Rinde herstammenden Tuberkelbacillen eingetreten wären.

Aber wenn Herr Schütz sagt: „Mithin bestätigt Herr von Behring die Ergebnisse der von Koch und mir ausgeführten Versuche" u. s. w., so muss ich denn doch noch zum Schluss dieser länger, als mir lieb ist, gewordenen Auseinandersetzung auf eine sehr merkwürdige Begriffsverschiebung aufmerksam machen. Wie aus dem obigen Citat (S. 49 dieses Heftes) aus meinem Diphtheriebuch zu entnehmen ist, habe ich die relative Unschädlichkeit einzelner vom Menschen stammender Tuberkelbacillenstämme für das Rind schon 1895/96 gefunden und 1901 habe ich meine Befunde summarisch mitgetheilt. Wäre es nicht richtiger, wenn Schütz gesagt hätte, falls er überhaupt auf meine Experimente sich berufen will, dass „Koch und er **meine** Ergebnisse bestätigt haben", statt umgekehrt?

III.

Phthisiogenese und Tuberculosebekämpfung.

In der nachfolgenden Abhandlung beabsichtige ich hauptsächlich auf die Entstehungsweise der Lungenschwindsucht des Menschen, wie ich sie auf Grund meiner experimentellen Studien glaube interpretieren zu müssen, einzugehen und dabei insbesondere den Begriff „Disposition zur Lungenschwindsucht" zu analysiren.

Ich glaube nicht fehlzugehen, wenn ich annehme, dass kaum einer unter uns ist, der nicht die feste Ueberzeugung hat, dass das Problem einer wirksamen Schwindsuchtbekämpfung nicht gelöst werden wird, bevor wir nicht wissen, was denn eigentlich das ausschlaggebende Moment dafür ist, dass manche Menschen einer zur Schwindsucht führenden tuberculösen Lungenerkrankung zum Opfer fallen unter denselben Lebensverhältnissen, unter welchen so viele andere Menschen von der Schwindsucht durchaus nicht bedroht sind.

Es gab eine Zeit, und die liegt noch nicht weit zurück, wo viele Forscher sich die Antwort auf diese Frage leicht machten, wo man sagte, das hängt einfach davon ab, ob jemand Tuberkelbacillen in die Lungen einathmet oder nicht.

Man kann sogar noch jetzt hie und da eine solche Auffassung vertreten finden.

In einer im Koch'schen Institut entstandenen Arbeit von Herrn Mitulesku, welche erst vor einigen Monaten in der Koch-Flügge'schen Zeitschrift für Hygiene und Infectionskrankheiten veröffentlicht worden ist, wird es beispielsweise als erwiesen betrachtet, dass gesunde erwachsene Menschen schwindsüchtig werden, wenn sie viel mit Büchern zu thun haben, die von einem Phthisiker beim Husten oder Niesen mit Partikeln seines Auswurfs beschmutzt worden sind.

Das ist ja zweifellos sehr unappetitlich, geschieht aber in aller Welt so häufig, dass, wenn jeder, der ein durch die Hände von Phthisikern gegangenes Buch aus einer Leihbibliothek oder aus einer Krankenhausbibliothek benutzt, Lungenschwindsucht davon allein schon bekommen kann, es eine Kleinigkeit sein müsste, auf statistischem Wege diese Art der Lungenschwindsuchtentstehung einwandsfrei zu beweisen.

Herr Mitulesku hat nun zwar, wie mir scheint, einwandsfrei bewiesen, dass viel gelesene Romane und populär-wissenschaftliche Zeit-

schriften virulente Tuberkelbacillen in mehr als 30 pCt. der untersuchten Exemplare enthalten, wenn sie 3 bis 6 Jahre im Gebrauch gewesen sind, und ich stimme ihm auch bei, wenn er die Ansicht vertritt, dass solche Bücher, in denen durch die üblichen Untersuchungsmethoden keine Tuberkelbacillen nachgewiesen werden, sie trotzdem enthalten können.

Für die Behauptung aber, dass von solchen Büchern erwachsene gesunde Menschen sich die Schwindsucht geholt haben, hat Herr Mitulesku das Beweismaterial nicht aus eigener Erfahrung und nicht aus controlirbaren Angaben deutscher Aerzte und Kliniker zusammengetragen, sondern er beruft sich auf Dr. Knopf aus New York, der angeblich unwiderleglich bewiesen habe, dass 20 Bureaubeamte nacheinander davon schwindsüchtig geworden sind, dass sie mit Actenbündeln und Heften zu thun hatten, die vorher ein einziger Phthisiker beim Husten und Niesen mit Sputumpartikeln bespritzt und ausserdem beim Umwenden der Blätter mit seinen speichelbenetzten Fingern angefasst hatte.

Die Geschichte von diesen 20 sozusagen „librogenen" Schwindsuchtsfällen habe ich auch anderweitig schon citirt gefunden, und bei der Wichtigkeit, welche im Koch'schen Institut diesem sensationellen amerikanischen Bericht beigelegt wird, hielt ich es für der Mühe werth, genauer nachzuforschen, was denn eigentlich in der Original-Mittheilung des Dr. Knopf drinsteht.

Diese ist vor vier Jahren in der Pariser „Presse médicale" publicirt worden und besagt, dass aus einer Stadt Lansing im Staate Michigan Bureaubeamte eines Sanitätsamtes an das New Yorker Sanitätsbureau die Nachricht geschickt hätten, dass 20 Beamte an librogener Lungenschwindsucht nacheinander („successivement") gestorben seien. In welchem Zeitraum diese Todesfälle sich ereignet haben, ob in 10 oder in 50 Jahren, welchen Procentsatz diese 20 Beamten von der Gesammtzahl der Beamten in der ganzen Beobachtungsperiode ausmachten, darüber schweigt sich Knopf vollkommen aus; er erzählt aber weiter, dass man in Lansing auf die Idee kam, es könnten die alten Actenbündel Tuberkelbacillen enthalten und an den Schwindsuchtsfällen Schuld sein. Der Tuberkelbacillennachweis ist nun nicht etwa von Knopf geführt worden, sondern Knopf erzählt bloss vom Hörensagen, ohne jede Notiz über die Untersuchungsmethode, dass die Actenhefte von Tuberkelbacillen gewimmelt hätten — er braucht das Wort „remplis".

Dazu kommt dann noch eine phantasievolle Schilderung, wie früher einmal (wann, wird verschwiegen) ein Phthisiker, den „tout le monde" als solchen diagnosticirte, es angefangen habe, um seine Tuberkelbacillen in die Actenbündel abzulagern. Diese Schilderung scheint aber eine vollkommen eigene Leistung von Knopf zu sein. Und das ist alles! — wie man sich durch die Lecture der Knopf'schen Mittheilung überzeugen kann.

Dieser sensationelle amerikanische Klatsch wird nun weiter getragen, Fama crescit eundo, und für die Leser der Koch-Flügge'schen Zeitschrift wird er zu einem unwiderlegten und unwiderleglichen Beweise gestempelt für das häufige Vorkommen einer primären Inhalationsschwindsucht!

Statistische Erhebungen in grossem Stil über librogene Schwindsuchtsfälle halte ich meinerseits für ganz überflüssig angesichts der

der Thatsache, dass jeder vielbeschäftigte Arzt eifrige Romanleserinnen kennen wird, die nicht phthisisch werden, obwohl sie ihre Lectüre Jahr für Jahr kaum zu zählenden Leihbibliothekbüchern entnehmen, deren Geschichte und Aussehen einen reichlichen Gehalt an Tuberkelbacillen recht wahrscheinlich machen. Dass aber auch viele Schwindsuchtskandidaten und ausgesprochene Phthisiker solche Bücher lesen, und dass man die Coïncidenz von Leihbibliothekbücherlectüre mit Lungenschwindsucht recht häufig finden kann, wird bei näherer Ueberlegung nicht leicht jemand als zwingenden Beweis dafür ansehen wollen, dass das Lesen alter Leihbibliothekbücher ein wesentlicher Factor in der Phthisiogenese ist.[1])

Ich habe ferner schon in meinem Casseler Vortrag darauf aufmerksam gemacht, dass, wenn vom Munde und von der Nase mit der Athmungsluft aufgenommene Tuberkelbacillen so ohne Weiteres Lungenschwindsucht machen könnten, vielbeschäftigte Laryngologen durchweg als Phthisiker endigen müssten. Ich kenne aber eine grosse Zahl von Collegen, bei welchen nach jahrzehntelanger laryngologischer Beschäftigung mit hustenden Phthisikern kaum der Verdacht auf tuberculöse Herderkrankungen klinisch gerechtfertigt werden kann, geschweige denn, dass bei ihnen eine Lungenphthisis diagnosticirt werden könnte.

Nach alledem verhalte ich mich recht skeptisch gegenüber den eine primäre Inhalationsschwindsucht beweisen sollenden kasuistischen und statistischen Daten. Ueberall vermisse ich die vorurtheilsfreie Berücksichtigung dessen, was Claude Bernard „contre-épreuve“ nannte, oder das Experimentum crucis, welches man immer wie einen Advocatus diaboli in seine Ueberlegungen hineinziehen müsse, bevor bedeutsame Schlussfolgerungen gezogen werden aus Einzelheiten, und bevor man auf Grund seiner Schlussfolgerungen in die Verhältnisse des Verkehrslebens und der menschlichen Einrichtungen revolutionirend eingreifen will.

Ich vertrete auf Grund meiner eigenen Beobachtungen und Experimente eine ganz andere Auffassung von der Schwindsuchtsentstehung, und ich will an dieser Stelle es versuchen, die Hauptargumente vorzutragen für meine Annahme, dass der Grund zur Schwindsucht in der Regel gelegt wird im frühen Kindesalter; dass die Aufnahme von Tuberkelbacillen in die Mundhöhle in vorgeschrittenem Lebensalter für den Verlauf einer schon bestehenden Lungentuberculose nicht gleichgültig ist, dass aber die Zurückführung ihres Wirkungsmodus auf das primäre Eindringen in die Alveolen eine unbewiesene Hypothese ist; dass endlich Schwindsuchtkandidaten ihre viel besprochene Disposition einer infantilen Infection mit Tuberculosevirus verdanken, welches zuerst nicht in die Lungen, sondern zuerst in die Lymphbahnen und in das Blut gelangt.

Die Lehre von der Häufigkeit einer primären Inhalationsschwindsucht würde mir allenfalls noch verständlich sein können, wenn ich mit vielen anderen Forschern sagen könnte:

„An sich genügt zwar nicht die Inhalationshypothese zum vollen Verständniss der Schwindsuchtsätiologie; aber wenn die inhalirten Tu-

1) Cfr. Brief des Herrn Dr. Carl von Ruck auf S. 27 u. 28 dieses Heftes.

berkelbacillen in die Luftwege disponirter[1]) Menschen hineingerathen, dann finden wir keine Schwierigkeit mehr für die Annahme der Lehre von der Häufigkeit einer Inhalationsschwindsucht."

Bei einer solchen Formulirung muss ich aber sofort fragen, was denn das heisst: „Disposition zur Schwindsucht".

Ich habe mit eifrigem Bemühen die medicinische Literaturgeschichte durchstudirt, um zu erfahren, wie diejenigen, welche diesen Begriff sich zu eigen gemacht haben, ihn verstanden wissen wollen, und ich bin da schliesslich zu 3 Haupttypen der Begriffsdefinition gekommen.

Bei den Griechen in vorhippokratischer Zeit, ferner im alten und im neuen Testament deckt sich der Dispositionsbegriff in Bezug auf alle Krankheiten mit dem Prädestinationsbegriff und ist transcendent-spiritistisch gedacht, das heisst die Ursache des Krankwerdens ist ausserhalb des kranken Individuums zu suchen, und eine Gotteskraft, oder ein Fatum ist es, was die Krankheit erzeugt. Im Einzelnen gehen aber bei dieser Auffassung der Sachlage die Lehren auseinander, insbesondere schwankt die Meinung darüber, ob von Ewigkeit her ein unabwendbares Schicksal die Krankheit prädestinirt, oder ob sie durch irgend welche Mittel willkürlich herbeigeführt und abgewendet werden kann. Consequenterweise müssen diese Mittel gleichfalls von transcendent-spiritistischer Art sein. Auch heute noch glauben ja manche Menschen ans Gesund-Beten, wie im Mittelalter an ein Krankbeten („Behexen") allgemein geglaubt wurde.

Hippokrates, und die bedeutendsten ärztlichen Praktiker bis in das vergangene Jahrhundert hinein, rechneten mit einer immanenten Krankheitsentstehung; eine personificirt gedachte Kraft, die dem Hippokrates wohl mehr spiritistisch, späteren grossen Aerzten mehr materialisirt zu sein schien, sollte entscheiden über Gesundheit und Krankheit. Sydenham beispielsweise hat speciell den Geschwülsten ein Eigenleben auf Kosten des Wirtsorganismus zugeschrieben; er verglich die Geschwülste den parasitären Gewächsen auf Bäumen, und wie die vegetabilischen Gewächse in ihrem Entstehen, Reifen und Vergehen wesentlich von den Jahreszeiten abhängig sind, so sollten auch diejenigen Krankheiten, welche wir heutzutage als Infectionskrankheiten bezeichnen, von den Jahreszeiten in ihrer Entwicklung wesentlich beeinflusst werden.

Aus dem vorigen Jahrhundert nenne ich bloss Schönlein, der gerade die Tuberculose in ähnlichem Sinne wie Sydenham auffasst, die Tuberkel aber nicht vegetabilischen Lebewesen an die Seite stellt, sondern sie analogisirt mit encystirten Entozoen. Zu Schönlein's Zeit konnte man noch ungehindert an die endogene Entstehung eigenartiger Lebewesen im menschlichen Organismus glauben, also an eine Generatio aequivoca der Krankheitskeime. Wurde doch erst lange nachher die Lehre von der Urzeugung durch Pasteur erschüttert. Nach Schönlein wird die Disposition zur Schwindsucht vererbt in Gestalt von für unsere Sinne nicht wahrnehmbaren Keimen. Zu gegebener Zeit wachsen diese Keime aus zu sichtbaren, Anfangs kleinen und durch-

1) Ich rede hier nicht von dem gut determinirten Begriff einer erworbenen Disposition, z. B. der Arbeiter in einem Steinbruch, der Goldarbeiter, Metallschleifer u. s. w., sondern von der sogenannten erblichen Schwindsuchtsbelastung.

scheinenden Knötchen; wenn diese das Jugend- und Reifestadium überschritten haben, dann encystiren sie sich, ähnlich wie eine Trichine in den Muskeln encystirt (eingekapselt) wird. Schliesslich sterben die Gebilde ab unter käsigem Zerfall, bis am Ende nichts übrig bleibt, als eine nicht mehr organisirte oder, wie man sich früher ausdrückte, anorganische Masse, unter Zurücklassung der im Reifestadium ausgebrüteten kleinsten Keimchen.

Abgesehen von der Vererbung der tuberkelbildenden Keime könnte man auch jetzt noch ganz gut in Schönlein'scher Art den tuberculösen Infectionsprocess auffassen. Dass wir uns seit Virchow's überwiegendem Einfluss auf die Geschwulstlehre gewöhnt haben, den Tuberkel als eine zum Bestande des Wirthsorganismus gehörige Neubildung anzusehen, ist doch ziemlich willkürlich. Bei den trichinösen Knötchen und bei anderen entozootischen Geschwülsten, z. B. den Echinokokken, rechnen wir die Cystenwand zum geschwulstbildenden Parasiten hinzu und lassen begrifflich dem Wirthsorganismus gar nichts mehr übrig von der Geschwulst. Beim encystirten Tuberkel dagegen macht man es gerade umgekehrt; dem geschwulstbildenden Virus lässt man da bloss den nackten Körper als Antheil von der Geschwulst. Aber ist der encystirte Tuberkel nicht ebenso gut eine dem Wirthsorganismus fremdartige biologische Einheit, wie das sich encystirende Entozoon?

Wie ich die Sache ansehe, ist der Tuberkel weder zu identificiren mit der Wesenseinheit des Virus, noch mit der Wesenseinheit des Wirthsorganismus und mit seinen cellularen Einheiten. Vielmehr haben wir es zu thun mit auf symbiotischer Grundlage entstandenen neuen biologischen Einheiten; wie in den Kefyrkörnern durch die Symbiose heterogener cellulärer Lebewesen eine neue biologische Einheit geschaffen wird, und wie in der Trüffel und in den jetzt viel besprochenen Wurzelknöllchen, durch die Symbiose von Pilzhyphen mit der Wurzelsubstanz mancher waldbildender Bäume und vieler Leguminosearten, eigenartige Gebilde entstehen, die zu einer neuen begrifflichen Einheit unter den Namen „Mykorrhiza“ vereinigt worden sind. In diesem Begriff werden den Bestandtheilen der Pflanzenwurzel und den Bestandtheilen des knöllchen- und knollenbildenden Pilzes gleiche Anrechte zugestanden. Die neue biologische Einheit würde nie in Erscheinung treten, wollte man die erforderliche Wurzelsubstanz oder den die Knöllchenbildung anregenden Pilz aus dem Bildungsprocess ausschalten.

Analog dem Wort „Mykorrhiza“ könnte man auch für die Gesammtheit der nur durch einen symbiotischen Bildungsprocess im menschlichen Organismus entstehenden Neoplasmen einen gemeinsamen neuen Namen schaffen; aber ich denke, wir können uns begnügen mit den Wortcompositionen „Entozooengeschwülste“, „Bacteriengeschwülste“ u. A., wenn wir uns nur bewusst bleiben, dass beispielsweise für einen Rotzknoten, für eine syphilitische Gummigeschwulst, für einen Tuberkel, die aus dem Wirthsorganismus herstammenden Geschwulstelemente ohne die vom Parasiten herstammenden Geschwulstelemente ebensowenig zu denken sind, wie die vom Hundebandwurm herstammenden Antheile an der Entstehung einer Echinokokkengeschwulst sachlich nicht getrennt werden können von dem das Nährmaterial liefernden Menschen; es müsste denn

jemand beweisen, dass auch in einem todten Nährsubstrat aus den Bandwurmkeimen Echinococcusblasen entstehen können, oder dass ein Mensch aus sich heraus in seinem Innern Enchinkokkenblasen entstehen lassen kann!

Vielleicht kommt Schönlein's Auffassung des tuberculösen Infectionsprocesses im modernisirten Gewande zu neuen Ehren!

Uebrigens dürfte es von Interesse sein, zu wissen, dass Schönlein es war, der zuerst den Namen „Tuberculose" in die medicinische Sprache eingeführt hat. In der Literatur findet sich diese Krankheitsbezeichnung zum ersten Male im III. Band seiner Vorlesungen, welche im Jahre 1837 von einem seiner Zuhörer herausgegeben worden sind. Die Tuberculose als Krankheitsentität oder Krankheitseinheit, war danach eine tuberkelbildende Anlage des Menschen, und der Tuberkel war ein Gebilde mit Hülle und Kern, eine Afterorganisation, welche gleichsam ein Amnion und Dotter enthält und eine eigenthümliche specifische Substanz, den Käse, hervorbringt, welcher seinerseits wiederum tuberkelbildende Seminien enthält.

Die Möglichkeit einer Diathese, welche beruht auf der Anwesenheit endogener Seminien, hat in der Mitte des vorigen Jahrhunderts auch Virchow vertreten, der den Begriff „Infectionskrankheit" bekanntlich gegenüberstellte den parasitären Krankheitsprocessen, indem er annahm, dass die von ihm zuerst als Infectionskrankheiten bezeichneten Processe endogenen Seminien ihre Entstehung verdanken, im Gegensatz beispielsweise zu den Zoonosen, deren Ursprung Virchow auf ectogene Parasiten zurückführte.

Für Schönlein und alle sonstigen früheren Vertreter der Lehre von einer endogenen Tuberculoseentstehung war die Erblichkeit der Disposition selbstverständlich; und die Frage nach der Herkunft der Disposition zur Lungenschwindsucht musste von diesem Standpunkt aus ebenso müssig erscheinen, wie vom altgriechischen, biblischen und hippokratischen Standpunkt aus.

Ganz anders aber steht es mit dem Dispositionsbegriff für die heutigen Mediciner, welche zwar nicht auf eine transcendent-spiritistische, aber auf eine transcendent-somatische Ursache der Tuberkelentstehung, in Gestalt des Tuberkelbacillus, zurückgreifen. Wer nicht mit v. Baumgarten den Tuberkelbacillus sich vererben lässt und wer nicht mit mir annehmen will, dass eine infantile Infection mit Tuberkelbacillen den Zustand schafft, den man Disposition oder Anlage zur Schwindsucht nennt, wer also eine vom Tuberkelbacillus unabhängige Disposition zur Schwindsucht annimmt, dem darf die Frage nicht erspart werden, wo denn nun diese Disposition herkommt.

Manchmal scheint es mir, dass man da mit einer nicht weiter zu definirenden Kraft rechnet, welche von Ewigkeit her den einzelnen Menschen und ganze Familien zur Schwindsucht disponirt oder prädestinirt, ähnlich wie in der Lehre des heiligen Augustinus ein Theil der Menschen zur ewigen Seeligkeit, ein anderer Theil zum Höllenleben prädestinirt ist. Nirgends bin ich auf einen ernstlichen Versuch zur naturwissenschaftlich-exacten Bestimmung der Genese einer ererbten Schwindsuchtsanlage gestossen. Denn das wird man doch nicht als eine genetische Analyse ansehen wollen, dass man einige Symptome aufzählt, an welchen man die Schwindsuchtsanlage soll erkennen können und sagt, die Disposition

stammt her von ihren Manifestationen. Uebrigens ist es mit den symptomatischen Kriterien einer Schwindsuchtsanlage auch recht übel bestellt. Dem neugeborenen und auch dem heranwachsenden Kinde sieht man sie noch gar nicht an, wenigstens nicht so, dass ein vorsichtiger Sachverständiger ohne Gefahr für sein Renommée sich getrauen würde, die Disposition sicher zu diagnosticiren; und selbst in der Pubertätszeit läuft die Feststellung der Schwindsuchtsanlage, wie mir scheint, im Wesentlichen darauf hinaus, dass hinterher, wenn die sog. Phthisis incipiens da ist, gesagt wird, der Mann oder die Frau hat offenbar an einer Disposition zur Schwindsucht gelitten, sonst hätte es ja gar nicht zur Schwindsucht kommen können.

Aber selbst angenommen, die Symptome einer Disposition zur Schwindsucht wären so beschaffen, dass sie lange vor der Phthisis incipiens eine sichere Diagnose und Prognose ermöglichen, dann sind wir noch keinen Schritt weiter, dann müssen wir sofort weiter fragen, woher denn nun beispielsweise die Brustkorbanomalie und der sonstige Habitus eines zur Schwindsucht disponirten Menschen herstammt? Bei den mir bekannt gewordenen Antworten auf diese Frage handelt es sich im Grossen und Ganzen immer um Wortspiele von der Art, die Fritz Reuter persiflirte, wenn er die Armuth von der pauvreté herstammen liess.

Der Begriff „Disposition zur Schwindsucht" kann jedoch einen sehr vernünftigen und naturwissenschaftlichen Sinn erhalten, wenn man ihn definirt als die besondere Anordnung der Körpertheile und Körperkräfte in einem menschlichen Individuum derart, dass unter gegebenen Bedingungen die Lungenschwindsucht nicht bloss entstehen kann, sondern entstehen muss. Den Dispositionsbegriff in diesem Sinne genommen, stelle ich die Behauptung auf, dass jeder Mensch zur Lungenschwindsucht disponirt ist, ebenso wie jedes neugeborene Kalb zur Perlsucht disponirt ist; und zwar sind die neugeborenen Kälber so gleichmässig nach dieser Richtung organisirt, dass ich mich anheischig mache, 100 Kälber hintereinander so zu präpariren, dass auch nicht ein einziges der Perlsuchtkrankheit entgeht. Ich bin auch im Stande, Rinder an Lungenschwindsucht sterben zu lassen; ebenso kann ich das an Ziegen und Pferden leisten; es hat aber ein sehr sorgfältiges Studium des Zustandekommens einer Lungenphthise bedurft, bevor ich positive Versuchsresultate bekam; jetzt geht's aber, und jetzt gelingt es mir auch, Meerschweine an tuberculöser Lungenphthise sterben zu lassen.

Bei den kurzlebigen und unter den üblichen Aufbewahrungsverhältnissen allen möglichen Zufällen exponirten Meerschweinen ist die Lungenschwindsuchterzeugung nicht ganz leicht. Nachdem ich aber gesehen habe, dass sie möglich ist, würde es offenbar eine sehr voreilige Schlussfolgerung sein, wenn ich das Misslingen eines Schwindsuchtserzeugungsversuchs auf eine differente ererbte Disposition verschiedener Meerschwein-Individuen zurückführen wollte. Die existirt so wenig, dass selbst die Descendenten von tuberculösen Müttern bisher mir keine Anzeichen einer vom Arttypus abweichenden congenitalen Disposition dargeboten haben.

Wie soll ich nach solchen experimentellen Erfahrungen mit einem Male die Hypothese für zulässig halten, dass von allen animalischen

Lebewesen bloss der Mensch eine Ausnahme macht, dass gerade unter dem Menschengeschlecht einzelne Individuen prädestinirt sein sollen zur Schwindsucht und andere zum Freibleiben von der Schwindsucht?

„Gelegenheit ist alles“, kann ich hier mit dem Dichter sagen. Gebe ich verschiedenen menschlichen Individuen von Geburt an genau die gleiche Infectionsgelegenheit, kann ich sie genau unter dieselben Bedingungen nicht bloss für die Aufnahme von Tuberculosevirus, sondern auch in allen übrigen Beziehungen versetzen, dann werden sie zuverlässig auf die gleiche Weise darauf reagiren, ganz ebenso wie Rinder, Ziegen, Pferde, Meerschweinchen und andere Thierarten, die ich daraufhin experimentell geprüft habe, von Natur zwar Artverschiedenheiten, aber nicht individuelle Verschiedenheiten in Bezug auf die Schwindsuchtdisposition aufweisen. Zur Kenntniss der Bedingungen auch für die Lungenschwindsuchtentstehung beim Menschen hoffe ich Einiges beizutragen, wenn ich nunmehr die Phthisiogenese im Thierexperiment auseinandersetze.

Bekanntlich unterliegen Meerschweine und andere Thiere nach der Einführung virulenter Tuberkelbacillen unter die Haut, in die Bauchhöhle und in die Blutbahn einem Krankheitsprocess, der gar keine Aehnlichkeit besitzt mit der menschlichen Lungenschwindsucht.

Eher schon könnte man bei der Entstehung der sogenannten Inhalationstuberculose[1]) an manche Formen einer Schwindsuchtlunge erinnert werden. Ich will hier nicht näher eingehen auf die Besprechung der Thatsache, dass beim Hineingelangen von Tuberkelbacillen in die Mundhöhle keineswegs primär eine bronchiale oder alveoläre Infection erfolgt, und dass es zwar ein weit verbreiteter, nichts destoweniger aber leicht zu widerlegender Irrthum ist, wenn man annimmt, dass z. B. die Inhalationstuberculose der Meerschweine ihre Entstehung einer aerogenen Alveolarinfection verdankt. Man kann die sog. Inhalationstuberculose nämlich auch durch einen solchen Infectionsmodus erzeugen, bei welchem jede Aufnahme von Tuberkelbacillen in die Luftwege ausgeschlossen ist, z. B. durch die Einspritzung von Tuberkelbacillen in das Zungenparenchym. Genau so, wie bei der alimentären Lungentuberculose und bei der spontan entstandenen Inhalationstuberculose entsteht dann das typische Bild der alimentären Lungentuberculose; aber der primäre Infectionsweg verläuft innerhalb der Lymphgefäss- und Blutgefässbahnen. Zuerst erkranken dabei die submentalen, dann die Halslymphdrüsen, schliesslich auch die Mediastinaldrüsen. Später, vom Blute her, localisirt sich der Krankheitsprocess in den bronchialen Lymphdrüsen und in den subpleural gelegenen Endigungen der Arteria pulmonalis. Von da ab entsteht das Bild der disseminierten Lungentuberculose.

Bei den üblichen Fütterungs- und Inhalationsversuchen an Meerschweinchen kommt es in der Regel nicht zur Cavernenbildung und zu den sonstigen Symptomen der typischen menschlichen Lungenschwindsucht. Die Thiere sterben schon vorher, manchmal bei noch recht gutem Ernährungszustand.

---

1) Ich rede hier von derjenigen Form der Lungentuberculose bei Meerschweinchen, welche bei diesen Thieren nicht selten beobachtet wird, wenn sie lange Zeit zusammen mit an offener Tuberculose leidenden Thieren in einem gemeinsamen Raum gehalten werden. Als älteste Erkrankungsheerde findet man dann verkäste Mediastinaldrüsen und Halslymphdrüsen.



Will man den Zustand der cavernösen Lungentuberculose und die Allgemeinsymptome der tuberculösen Phthisis im Thierversuch erzeugen, dann bedarf es, wie schon v. Baumgarten gezeigt hat, eines solchen Infectionsmodus, bei welchem Tuberkelbacillen in relativ geringer Dosis in die Lymphbahn gebracht werden. Ich bin in Gemeinschaft mit Dr. Römer am sichersten zum Ziel gelangt, wenn ich Meerschweine mit formalinbehandelter Milch von solchen Kühen fütterte, die mit Eitertuberculose behaftet waren. Wenn da der Infectionsprocess sehr chronisch verläuft, wenn womöglich die scrofulös erkrankten Halslymphdrüsen durch Eiterungsprocesse oder sonst irgendwie verödet sind, womit immer auch eine Reduction der lymphatischen Receptorenapparate (Schleimhautfollikel) einherzugehen scheint, dann können die Versuchsthiere lange Zeit ganz munter bleiben, sie magern aber ab und schon intra vitam kann man Herderkrankungen in der Lunge gelegentlich diagnosticiren.

In diesem Stadium getödtete Thiere hatten nun in unseren Versuchen in den Lungen häufig bloss eine grosse Caverne, in welcher aber das sequestrirte Gewebe noch zurückgehalten war, während die Lungen im übrigen relativ gesund waren.

Bei Meerschweinchen dauert es immer monatelang, ehe sie eine derartige Lungenphthise bekommen; bei grossen Thieren jahrelang. Ziegen beispielsweise sah ich bisher erst 2—3 Jahre nach der primären Infection mit Lungenphthise behaftet[1]), und von den Rindern weiss man ja schon aus den epizootischen Erfahrungen, dass sie nur selten zu phthisischen Hustern werden, bevor sie ein vorgeschrittenes Lebensalter erreicht haben.

Man hat früher in veterinärärztlichen Kreisen den Satz aufgestellt: Erwachsene Rinder sind disponirt zur Lungentuberculose, junge Rinder dagegen zur intestinalen Tuberculose; und wie beim Menschen, so hat man auch beim Rinde die Lungentuberculose bis vor nicht langer Zeit auf inhalirtes Tuberculosevirus zurückgeführt.[2]) Die erfahrenen und wissenschaftlich geschulten Veterinärärzte haben jetzt schon umgelernt, die wissen jetzt schon, dass die Lungentuberculose bloss das vorgeschrittene Stadium einer sehr chronisch verlaufenden primär-intestinalen Tuberculose ist; und so glaube ich auch, ohne Gefahr einer Desavouierung, die Prophezeihung wagen zu dürfen, dass die menschenärztlichen Practiker in gar nicht langer Zeit sich zu der Lehre bekennen werden, dass die menschliche Lungenschwindsucht nichts anderes ist, als das Endstadium einer im infantilen Lebensalter erfolgten Infection mit Tuberkelbacillen, die im puerilen Lebensalter eine relativ latent verlaufende Skrofulose erzeugten; während die Scrofulose ihrerseits nach dem Abheilen viele Verödungen im Bereich der lymphatischen Apparate, sowie eine auf Veränderungen der Blutgefässwandungen beruhende Tuberculin-Ueberempfindlichkeit zurücklässt, und im Einzelfall noch allerlei besondere Störungen im Gefolge hat, wohin ich auch die Brustkorb-Anomalien rechne, als Folgezustände einer insensiblen Rippenscrofulose. Die Anomalien der Brustkorbkuppel verdanken wahrscheinlich ihre Entstehung dem Umstande, dass verkäsende Mediastinaldrüsen in der puerilen Infectionsperiode die Sternalgelenke in Mitleidenschaft ziehen.

---

1) Aronson hat schon vor mehreren Jahren in ähnlicher Weise im willkürlich angestellten Experiment Lungenphthisis bei Ziegen erzeugt.

2) cfr. Schütz S. 45 u. 46 dieses Heftes.

So komme ich denn zu dem Schluss, dass in der That zur Entstehung der menschlichen Lungenschwindsucht eine specifische Disposition erforderlich ist, aber nicht im Sinne einer von Ewigkeit her gewissen Individuen des Menschengeschlechts zugewiesenen Disposition, auch nicht im Sinne einer irgendwie von Vorfahren erworbenen Disposition, die dann auf die Descendenten erblich übertragen wird, sondern im Sinne einer durch infantile Infection erworbenen Disposition, die, auf dem Umwege über die Scrofulose und ihre Folgezustände, in der Lungenspitzenverkäsung ihre erste charakteristische Manifestation erfährt.

Die Lungenschwindsucht ist bloss das Ende von dem einem Schwindsuchtskandidaten schon an der Wiege gesungenen Liede.

Was können wir nun dazu thun, um gegen den schwindsuchterzeugenden Würgengel mit Erfolg anzukämpfen?

Man kann jede Sache an verschiedenen Enden anfassen, um ihrer Herr zu werden; und so hat man auch von altersher die Schwindsuchtsbekämpfung auf sehr verschiedene Art versucht; jede Zeit hat ihr bevorzugtes Schwindsuchtsmittel gehabt, wie früher fast jedes Jahr sein besonderes Diphtheriemittel hatte. Wenn aber meine Art der phthisiogenetischen Auffassung richtig ist, dann muss ich consequenter Weise beim Kinde anfangen, wenn ich den erwachsenen Menschen vor der Schwindsucht bewahren will.

Mein Programm lässt sich mit wenigen Worten präcisiren: es besteht in der Vermeidung des Tuberkelbacillenimports in den Mund der Säuglinge, solange als wir uns noch nicht zur Tuberculoseschutzimpfung der Kinder nach der Methode, die bei Kälbern jetzt schon angewendet wird, entschliessen können; und es besteht dann ausserdem in der Zufuhr von Tuberculoseantikörpern mit der Säuglingsmilch.

IV.

Leitsätze betreffend die Phthisiogenese beim Menschen und bei Thieren.

---

1. Lungenphthisis kann im Meerschweinchenversuch erzeugt werden durch Infection mit Tb. von der Mundhöhle aus unter solchen Bedingungen, dass jede directe Aufnahme von Tb. in die Lungen (Alveolärinfection auf dem Luftwege durch die Trachea hindurch = aerogene Lungeninfection) ausgeschlossen ist.

a) Infection vom Zungenparenchym aus,

b) Verfütterung von Tb. mit der Milchnahrung.

2. Zurückführung der von mir experimentell erzeugten Lungenphthise auf lymphogene und hämatogene Lungeninfection nach voraufgegangener scrofulöser Erkrankung.

Definition des Ausdrucks „Scrofulose" als multiple verkäsende Herderkrankung in Lymphdrüsen und in anderen Organen, bedingt durch Tb.-Infection. Ueber die Etymologie des Wortes „Scrofulose" (griechisch = „Choeraden") s. Virchow's Geschwülste Bd. II. S. 558ff.

3. Andere Arten der experimentellen Phthisiogenese.

a) v. Baumgarten's Versuchsanordnung zur willkürlichen Erzeugung der Lungenphthise durch primäre Infection des Urogenital-Apparats.

b) Die Versuche von Troje und Tangl mit künstlich abgeschwächten Tuberkelbacillen.

4. Kritische Analyse der sogenannten „Inhalationstuberculose" der Meerschweine und Kaninchen.

a) Eigene Versuche, in welchen das typische Bild eines bisher als Inhalationstuberculose, im Sinne einer aërogenen Alveolarinfection, aufgefassten Infectionsprocesses, hervorgerufen wurde durch lymphogenen und hämatogenen Tb.-Import, mit vollkommenem Ausschluss der primär-alveolären oder bronchialen Infection.

b) Die Versuche von Weleminsky (Hüppe).

c) Unterscheidungsmerkmale zwischen tuberculöser Lungenschwindsucht und sogenannter Inhalationstuberculose.

5. Unwahrscheinlichkeit einer wesentlich für die Phthisiogenese in's Gewicht fallenden primär-bronchialen oder gar primär-alveolären Tb.-Infection nach aërogenem Tb.-Import in den Mund und die Nase bei der Inhalation von Tb.-haltigem Staub oder von Tb-haltigen Tröpfchen.

6. Begründung meiner Annahme:

a) Dass inhalirte Tb. unter den in der Natur für den Menschen in Betracht kommenden Verhältnissen durch lymphatische Receptoren-Apparate aufgenommen werden, ohne zunächst an den Eintrittspforten in die Lymphbahnen Tuberculoseerkrankung zu machen.

b) Dass inhalirte Tb. nach dem Eindringen in die Lymphbahnen des Rachenringes zum Theil in submentalen und Halslymphdrüsen Haltestationen finden; zum Theil bis zu den Mediastinaldrüsen (Bronchialdrüsen?) transportirt werden; zum Theil in die Blutbahn gelangen und dann hämatogene Infectionen bewirken, insbesondere an den peripherischen (subpleuralen) Endigungen der Arteria pulmonalis, wo Tuberkel entstehen, von denen aus dann das Lungenparenchym inficirt werden kann; zum Theil endlich auch durch den Magen hindurch zu den unteren Darmabschnitten verschleppt werden, und von da aus in die mesenterialen Lymphdrüsen, in die V. portae und in das Netz gelangen können.

c) Dass der Tb.-Import in die Lymphbahnen vermittelt wird durch die primäre Tb.-Aufnahme in leukocytäre Wanderzellen.

7. Bei Pflanzenfressern werden die Tb. vorzugsweise vom Blinddarm aus in die mesenterialen Lymphdrüsen eingeschleppt, beim Menschen fungiren auch die agminirten Follikel des Dünndarms und die solitären Follikel des Dickdarms als Eintrittspforten (cfr. Carl Hof, „Ueber primäre Darmtuberculose“. Kieler Dissertation 1903. Vgl. auch v. Hansemann „Ueber Fütterungstuberculose“. Berliner klin. Wochenschr. 1903, No. 7.)

8. Hinweis auf die besonderen Magen-Verhältnisse der Wiederkäuer und Bemerkungen über primäre Magentuberculose (Schottelius).

9. Notiz über die primäre Entstehung localisirter Tb.-Herde im Omentum minus nach stomachaler Infection in einer frühen Säuglingsperiode.

10. Experimentell und statistisch (kasuistisch) festgestellte Besonderheiten der Säuglingsinfection vom Intestinalapparat aus:

a) Fütterungsversuche mit Milzbrandbacillen und anderen Bacterien.

b) Sporenfütterungen.

c) Tuberculosevirus verhält sich in vielen Beziehungen mehr wie die Dauerform des Milzbrandvirus, zumal das in käsigem Eiter nachweisbare Tuberculosevirus.

d) Die Beobachtungen von Adalbert Czerny und Paul Moser über Bacterien im Blute lebender menschlicher Säuglinge (1894).

e) Carl Weigert's Angaben über die Durchgängigkeit des Intestinalapparats sehr jugendlicher Kinder für Tuberculosevirus (aus dem Jahre 1883), citirt in Deutsche medicin. Wochenschr. 1903, No. 41.

f) Raw's Mittheilung (British med. Journal 1903, Januar- und März-Heft) über eine Statistik betreffend 300 Fälle von Tabes meseraica, von denen kein einziger bei solchen Kindern gefunden wurde, die ausschliesslich an der Brust ernährt worden waren, in denen vielmehr durchweg längere Zeit Kuhmilch zur Säuglingsernährung diente.

11. In dichtbevölkerten Culturländern wird wahrscheinlich jeder Mensch gelegentlich mit Tuberculose inficirt. Der Erfolg der Infection ist ausser von der Qualität und Quantität des Tb.-Virus in hohem Grade abhängig von dem physiologischen Zustande des inficirten Individuums

und von accidentellen Infectionsbedingungen (intercurrente pathologische Factoren; endogene und exogene Infectionsbedingungen).

12. Es ist noch nirgends ein einwandsfreier Beweis dafür erbracht worden, dass ein erwachsener Mensch durch inhalirte Tb. unter den in Culturländern durchschnittlich vorhandenen Lebensbedingungen jemals pulmonale, bronchiale, tracheale und laryngeale Tuberculoseherde bekommen hat, wenn er nicht vorher schon inficirt und dadurch überempfindlich geworden war gegenüber dem Tuberculosegift.

13. Gegen die tuberculoseerzeugende Wirkung der Tb. vom Intestinalapparat aus scheinen gesunde, erwachsene Menschen ausreichenden Schutz durch die Beschaffenheit ihrer Schleimhautoberfläche und durch die antibacterielle Wirkung der Verdauungssäfte zu besitzen; wie denn auch erst noch zu beweisen ist, dass von tuberculösen Rindern stammende Tb.-haltige Nahrungsmittel (Milch, Butter, Fleisch) gesunde erwachsene Menschen vom Intestinalapparat aus tuberculosekrank machen können.

14. Erwachsene Menschen acquiriren wahrscheinlich in gar nicht seltenen Fällen Intestinaltuberculose durch Tb.-haltige Nahrungsmittel, wenn die Epitheldecke der intestinalen Schleimhäute defect wird. oder wenn gar bis in das Parenchym der Wandungen des Tubus alimentarius eindringende Geschwürsbildung besteht.

(Exanthematische Krankheiten, Typhus abdominalis, Dysenterie, Carcinomatose u. a.)

15. Ob erwachsene Menschen, wenn bei ihnen zur Entstehung intestinaler Infection günstige Bedingungen gegeben sind, primär Tuberculose-Herderkrankungen der Darmwand oder primär Herderkrankungen der Mesenterialdrüsen und des Peritoneums erleiden, wird wesentlich bedingt durch den Umstand, ob sie durch voraufgegangene Infection tuberculinüberempfindlich geworden sind oder nicht. Tuberculin-überempfindlich gewordene Individuen neigen zu Herderkrankungen an der Eintrittsstelle für das Tuberculosevirus, wenn an dieser zum Tb.-Import durch leukocytäre Wanderzellen Gelegenheit gegeben ist. Diese Gelegenheit fehlt in der virilen Infectionsperiode an solchen Stellen, wo der lymphatische Receptorenapparat verödet ist (Schleimhautoberfläche des Rachenringes von Phthisikern?).

16. Zur Aufklärung der Entstehungsweise von käsiger Pneumonie und tuberculösen Bronchopneumonien ist bei Sectionen das Uebergreifen verkäster Mediastinal- und Bronchialdrüsen auf Bronchialäste (vgl. [Ribbert] Sievers, Marburger Dissertation vom 14. August 1902) auf's Sorgfältigste zu berücksichtigen, bevor mit einer aërogenen oder hämatogenen Pathogenese gerechnet wird.

17. Kritische Analyse einiger statistischer Angaben, welche die alveoläre Lungentuberculose direct auf inhalirte Tb. zurückführen wollen, mit besonderer Berücksichtigung der in der Zeitschrift für Hygiene (1903) von Mitulescu citirten Angabe Knopf's (New-York), dass in einer in Michigan gelegenen Stadt (Lansing) 20 Bibliothekbeamte durch die Beschäftigung mit Tb.-haltigen Büchern schwindsüchtig geworden sein sollen. Wahrscheinlichkeit meiner Annahme, dass Knopf durch unwissenschaftliche briefliche Mittheilungen aus Lansing irregeführt worden ist; Nachweis, dass Mitulescu wiederum Knopf falsch verstanden hat.

18. Es ist bis jetzt nicht einwandsfrei bewiesen, dass Menschen

nach Hautinfectionen mit Mensch-Tb. oder Rind-Tb. phthisisch geworden sind. (Eigene Beobachtungen über Infectionen an der Hand beim Arbeiten mit Tuberkelbacillen von verschiedener Herkunft.)

19. Berechtigung des von Virchow ausgesprochenen Satzes (in seinem Aufsatz über „Phymatie, Tuberculose und Granulie“): „Die Geschichte der Phthise hat viel mehr mit käsigen Hepatisationen zu thun, als mit Tuberkeln“. (Virchow's „Tuberkel“-Begriff.)

20. Die Analyse der Lungenschwindsuchtentstehung hat zu beginnen mit dem Studium der örtlich und zeitlich primären Angriffe der in den Organismus importirten Tb.

21. Als primäre Angriffspunkte für Tb. haben wir in der Regel anzusehen polynucleäre Leukocyten im Blute und in lymphatischen Receptoren-Apparaten, demnächst die Muskelelemente in den Wandungen kleinster Gefässe. Endothelien und Epithelien können durch eingewanderte polynucleäre Leukocyten (Patella) Träger der Tb. werden.

22. Für den krankmachenden Erfolg des Tb.-Imports haben wir, abgesehen von der Frage nach dem Virulenzgrad, nach der Dosirung, nach der einmaligen oder mehrmaligen Tb.-Zufuhr, nach den primären Angriffsstellen (regionär und cellulär), besonders noch zu berücksichtigen die Altersperioden, in welchen die primäre Infection stattfindet. Ich unterscheide deren folgende vier:

a) Infantile Infectionsperiode,
b) puerile „
c) virile „
d) senile „

23. Es scheint mir, dass für die epidemiologische Lungenschwindsuchtentstehung die infantile Tb.-Infection, mit nachfolgender latenter oder manifester Scrofulose in der puerilen Infectionsperiode, von wesentlicher Bedeutung ist, sodass man den Satz aufstellen kann:

„Eine infantile tuberculöse Infection prädisponirt zur tuberculösen Lungenschwindsucht“.

Zur Scrofulose rechne ich hier auch die durch Tb.-Infection bedingte Gefässmuskelalteration, welche in der erhöhten Tuberculinüberempfindlichkeit einen Ausdruck findet, und welche im Allgemeinen der „scrofulösen Diathese“ älterer Autoren gleich gesetzt werden kann.

24. Die primäre Infection vom Mund und von der Nase aus mit so wenig Tuberculosevirus, wie bei dem Import mit Nahrungsmitteln oder gar bei der Tb.-Inhalation unter den von Natur gegebenen Lebensbedingungen in Frage steht, hat nach dem Eindringen der Tuberkelbacillen in die Blutbahn zunächst eine Alteration der Wandungen kleinster Gefässe zur Folge. Diese äussert sich:

a) mikroskopisch in einer Auflockerung der Gefässwandung, zwischen deren Elementen alsbald nach der Infektion Tb. gefunden werden, welche durch Wanderzellen importirt und nach dem Zugrundegehen der Wanderzellen frei geworden sind;

b) in primären functionellen Störungen, die erkannt werden können an dem Verhalten der Temperaturcurve und der Herzaction:

c) in secundärer Tuberculin-Ueberempfindlichkeit.

25. Die Gefässwandalteration kann nach schwacher Infection in kurzer Zeit wieder rückgängig werden unter Beseitigung der eingedrungenen Tb. Sie lässt aber ausnahmslos eine Tuberculin-Ueberempfindlichkeit zurück von verschiedener Intensität und verschiedener Dauer, je nach dem Virulenzgrad der inficirenden Tb., und je nach ihrer mehr örtlich begrenzten oder allgemeinen Einwirkung auf das Gefässsystem.

26. Nach mässig starker Infection kommt es zur Ausbildung transparenter submiliarer Eruptionen (unserer heutigen grauen Miliartuberkel), zumal um die kleinsten Gefässe seröser Häute herum. Diese Eruptionen sind organisationsfähig, und zwar liefern sie nach ihrer Abheilung ein Gewebe, welches vollkommen identisch ist mit dem Gewebe, aus welchem sie hervorgegangen sind. (Bichat, Lebert, Empis und viele andere ältere Forscher.) Aufrecht: Dtsch. Arch. f. klin. Med., Bd. LXXV.

27. Ein derartiger starker Import von Tb. in die Blutbahn, dass die kleinsten Gefässe verstopft werden — zumal die Cohnheim'schen Endarterien der Milz, der Lungen und der Nieren (vgl. Aufrecht, Arch. f. klin. Med., Bd. LXXV) — führt zur Exsudation gerinnungsfähiger Flüssigkeit und zur Nekrobiose des extravasculären Versorgungsgebietes der thrombosirten Endarterien. In das abgestorbene Gewebe werden durch Wanderzellen Tb. eingeschleppt, welche sich hier vermehren und eine chemische Umsetzung bewirken, welche zuerst in speckartiger (steatomatöser), dann in käsiger Metamorphose ihren Ausdruck findet (cf. Koch, Bd. II der Mittheil. aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt S. 21 und Tafel IX, Fig. 45 und 46.) Eigene Beobachtungen. Aufrecht, l. c.; vergl. auch das kritische Referat von Virchow über die älteren Arbeiten von Vetter, Gendrin, Lobstein, Lombard, Cruveilhier, Bayle, Baillie, Laënnec, Rilliet u. Barthez, Vulpian, Craigie u. s. w. aus der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts in „Phymatie, Tuberculose und Granulie" und im II. Bd. von „Die krankhaften Geschwülste".

28. Als Folgezustände primärer tuberculöser Herderkrankungen sind aufzuzählen.

a) anatomisch nachweisbare Residuen,

b) functionelle Alterationen.

29. Functionelle Alterationen können bestehen bleiben ohne anatomisch nachweisbare Residuen des primären Infectionsprocesses.

Ich theile die functionellen Alterationen ein in:

a) Immunität gegenüber dem belebten Tuberculosevirus zurücklassende Alterationen, welche wahrscheinlich in einem besonderen Zustand der Gefässwand-Musculatur zu suchen sind und wenigstens anfänglich immer einhergehen mit Ueberempfindlichkeit gegenüber dem löslichen Tuberculosegift.

b) Scrofulöse Diathese, bestehend in einer derartigen Veränderung im Bereich des Gefässsystems und der lymphatischen Apparate, dass bei erneuten Tb.-Infectionen verkäsende Herderkrankungen sich mit besonderer Leichtigkeit einstellen.

30. Als skrofulöse Infectionsprocesse fasse ich auf:

a) Lupus, den ich als cutane additionelle Tb.-Infectionsleistung interpretire.

b) Drüsenscrofulose[1]) einschliesslich der Mediastinal-, Bronchial- und Mesenterialdrüsen-Tuberculose.

c) Knochenscrofulose und Gelenkscrofusose.

d) Scrofulose im Bereich der äusseren Körperbedeckung, der Schleimhäute, der lymphatischen Bahnen.

e) Käsige Metamorphose in inneren Organen mit Einschluss der Sinnesorgane und der Gefässintima.

31. Die klinisch diagnosticirbare acute Miliartuberculose des Menschen ist in der Regel als provocatorische Secundärinfection aufzufassen, ausgehend von Scrofulose der Gefässintima, wenn von verkäsenden Intimatuberkeln, nach ihrem Zerfall, viele Tb. auf einmal in die Blutbahn gelangen (Weigert-Ponfick).

32. Der wegen ihrer besonderen Dignität für die Lungenschwindsuchtsentstehung für sich zu betrachtenden Lungenspitzenerkrankung in der virilen Infectionsperiode gehen Folgezustände einer infantilen Infection vorauf, unter welchen obenanstehen die secundäre Hypoplasie der glatten Musculatur (Gefässmuskeln, Bronchialmuskeln, Darmwandmuskeln); demnächst die Verödung lymphatischer Apparate (quantitative und qualitative Reduction der folliculären Receptorenapparate im Tubus alimentarius; Lymphdrüsenzerstörung; dann die secundäre Hypoplasie anderer primärer Angriffspunkte für die Tb.-Wirkung (in der Milz, in den Knochenmarkshöhlen, an serösen Häuten der grossen Körperhöhlen und der Gelenkhöhlen). Die Prädilection der Brustkorbkuppel für immobilisirende Alterationen hängt wahrscheinlich zusammen mit ihrer Exponirtheit für Tb.-Infectionen im Anschluss an voraufgegangene Mediastinaldrüsenscrofulose, während die Prädilection der Lungenspitzen für verkäsende Herderkrankungen wiederum in causalen Zusammenhang zu bringen ist mit secundären Verknöcherungsprocessen an den Gelenkverbindungen der Brustwandkuppel auf scrofulöser Grundlage (cf. Aufrecht l. c.).

33. Acut verlaufende Eruptionen grauer, nicht verkäsender Tuberkel, insbesondere auf den serösen Häuten der drei grossen Körperhöhlen, konnten in meinen Versuchen an tuberculösen Rindern provocirt werden durch Tuberculinbehandlung, wobei nicht selten die intercurrente Exacerbation nach ihrem Ablauf den alten Infectionsprocess günstig beeinflusste.

34. Auch beim Bestehen verkäsender Herderkrankungen sind die nebenher auftretenden submiliaren transparenten Eruptionen (Granulie der älteren Autoren) als organisationsfähig und spontan heilbar anzusehen. Sie sind beim Menschen viel häufiger, als man bisher angenommen hat, was u. A. hervorgeht aus ihrer zufälligen Feststellung bei der Eröffnung der Bauchhöhle solcher jugendlicher Individuen, die keine klinisch diagnosticirten Symptome einer Miliartuberculose darboten.

Es ist von hohem Interesse, das Schicksal derartiger Individuen mit geheilter Miliartuberculose des Bauchfells nach der Richtung hin weiter zu verfolgen, ob in viriler Altersperiode bei ihnen die Disposition zur Lungenschwindsucht erhöht oder vermindert ist.

1) Es empfiehlt sich, den Namen Scrofulose für die mit Verkäsung einhergehenden Tb.-Infectionsprocesse ausserhalb der Lungen beizubehalten, wenn man den Zusammenhang mit den histogenetisch so ausserordentlich wichtigen Forschungsergebnissen früherer Zeiten wieder herstellen will.

35. Das klinische Krankheitsbild der Scrofulose in der puerilen Infectionsperiode wird ätiologisch complicirt durch anderweitige Infectionsprocesse, namentlich im Bereich der äusseren Körperbedeckung. Die nach infantilen Tb.-Infectionen zurückbleibenden functionellen Alterationen des Gefässsystems finden ausser in der erhöhten Tuberculinempfindlichkeit einen Ausdruck noch in einer grossen Labilität des dynamischen Gleichgewichts der Circulationsverhältnisse (lymphatische Constitution), welcher zufolge durch parasitäre und toxische Agentien ekzematöse Eruptionen viel leichter ausgelöst werden, als bei solchen Individuen, die keine infantile Tb.-Infection (mit unvollkommener Heilung) erlitten haben.

36. Die Symptome der sogenannten Schwindsuchtanlage sind der Ausdruck für eine defectuöse Ueberwindung der infantilen und puerilen Infectionsperioden. Die vorwiegende Betheiligung der Muskelelemente an den Reactionen auf im Blute kreisende Tb. ist geeignet, die Entwickelungshemmungen und Schwächezustände der mit glatten Muskelfasern ausgestatteten Organe (Gefässwandmuskeln, Darmwandmuskeln, Bronchialwandmuskeln) verständlich zu machen. Ob die Schwächezustände und Entwickelungshemmungen im Bereiche der quergestreiften Muskeln (Herzmuskel, Skelettmuskeln) unmittelbar oder mittelbar der Tb.-Infection zur Last zu legen sind, bedarf ebenso noch weiterer Untersuchungen, wie die Frage nach dem Mechanismus des Zustandekommens der Brustkorbanomalien bei Schwindsuchtscandidaten. Eine nach dem Ueberstehen der (scrofulösen) puerilen Infectionsperiode sich einstellende partielle Verkümmerung der intestinalen lymphatischen Receptoren-Apparate ist vermuthlich dafür verantwortlich zu machen, dass auch reichliche Nahrungszufuhr den Fettansatz nur wenig befördert.

37. Es ist die Möglichkeit zu berücksichtigen, dass im Verlauf der puerilen Infectionsperiode eine Entwickelung verkäsender Tuberkel an den Gelenkverbindungen zwischen Rippenknorpel und Brustbein sich ebenso gut abspielen und mit Defectheilung enden kann, wie an den Gelenken der Extremitäten, dass wir aber die scrofulösen Brustkorberkrankungen klinisch viel weniger leicht diagnosticiren können wie die scrofulösen Knochenerkrankungen an den Extremitäten, von denen wiederum scrofulöse Knochenerkrankungen der unteren Extremitäten der klinischen Diagnose weniger Schwierigkeiten entgegensetzen, als die der oberen Extremitäten, weil auch leichtere Alterationen im Knochensystem beim Gehen und Laufen durch functionelle Störungen sich bemerkbar machen.

38. Für eine detaillirte Analyse der Lungenschwindsuchtentstehung sind ausser den Folgezuständen der infantilen und puerilen Infectionsperiode noch zu berücksichtigen:

a) Additionelle virile Tb.-Infectionen (cf. Romberg, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1903).

b) Die Mitwirkung complicirender Infectionen.

c) Die Mitwirkung allgemeiner hygienisch-diätetischer Schädigungen.

---

39. Für meine Tuberculosebekämpfungspläne ergeben sich nach alledem folgende nächstliegende Gesichtspunkte:

a) Vermeidung des Tb.-Imports mit den Nahrungsmitteln, insbesondere mit der Milch im infantilen Lebensalter.

b) Zufuhr von Tb.-Antikörpern mit der Milch in der frühesten Säuglingsperiode zum Zweck der Unschädlichmachung inhalirter Tb.

40. Ueber Tb.-freie Milchernährung habe ich Erfahrungen und Erwägungen in besonderen Arbeiten mitgetheilt.

Die Beschaffung Tb.-freier Kuhmilch wird sehr leicht sein, wenn mein Verfahren der Rinderimmunisirung in der landwirthschaftlichen Praxis die Hoffnungen erfüllt, welche nach meiner Ueberzeugung schon jetzt berechtigter Weise darauf gesetzt werden können.

41. Zum Zweck der immunisirenden Behandlung mit Antikörpern wird der Säuglingsmilch wahrscheinlich noch ein Zusatz von solchen Antikörpern gemacht werden müssen, die anderweitig gewonnen werden.

V.

Tuberculosebekämpfung, Milchconservirung und Kälberaufzucht.

Ausgearbeitet für einen Vortrag in Bonn am 16. März 1904.

Nebst 3 Anlagen.

M. H. Drei Stichworte sind es, die ich zur Kennzeichnung des Hauptinhalts meines heutigen Vortrags gewählt habe: „Tuberculosebekämpfung, Milchconservirung, Kälberaufzucht".

Sie bedeuten für mich einerseits ein Stück Lebensgeschichte und andererseits eine Lebensaufgabe.

Ich will zunächst mit dem geschichtlichen Theil anfangen und Ihnen in kurzen Zügen zu schildern versuchen, in welchem Zusammenhang diese drei Stichworte untereinander stehen.

Hier in Bonn, vor 17 Jahren, im alten pharmakologischen Institut des Herrn Geh.-Rath Binz, fing ich zuerst an, mich experimentell mit dem Problem der Tuberculosebekämpfung zu beschäftigen, nachdem ich vorher in der Provinz Posen als praktischer Arzt unsere Ohnmacht im Kampf gegen die Tuberculose des Menschen erkannt hatte. Der Tuberkelbacillus war zwar entdeckt, und eine Menge von kräftig desinficirenden Mitteln, die im Reagensglas den Bacillus zu tödten vermochten, hatte man in der Hoffnung auf Heilerfolge tuberculösen Menschen einverleibt; aber selbst sehr optimistisch veranlagte Aerzte gaben schliesslich den Kampf auf, und im Jahre 1883 wurde auf einem der Congresse für innere Medicin in Wiesbaden der Satz proclamirt: „Eine innere Desinfection ist unmöglich und wird für immer unmöglich bleiben."

Binz allein hielt an der Hoffnung fest, dass gleich der Malaria und der Syphilis auch die Tuberculose einer wirksamen Allgemeinbehandlung zugänglich sein könne, und sprach in einer Polemik mit Jürgensen die denkwürdigen Worte aus: „Wohl ist es möglich, dass die Menschheit eher ausstirbt, als der Pilz der Diphtherie und der Tuberculose, und dass diese Pilze gleich dem Würgengel des Exodus, unnahbar einherschreiten werden, bis erst das Ende alles Lebens auch diesen Krankheitserregern ein Ende macht. Aber noch viel möglicher scheint es mir, dass auch Diphtherie und Tuberculose ihr Specificum finden werden, gerade wie das Sumpffieber es gefunden hat".

Nicht ganz mit Unrecht machten aber seine wissenschaftlichen Gegner darauf aufmerksam, dass „noch jeder befruchtende Gedanke und jede Methode fehlen, mittelst derer wir hoffen könnten, auch nur einen Schritt in der Heilung der noch nicht abortiv heilbaren Krankheiten weiter kommen zu können.

Inzwischen hatte ich unter sehr primitiven Arbeitsverhältnissen in Posen an einem Mittel, welches zweifellos auf localisirte tuberculöse Processe einen heilsamen Einfluss ausübt, am Jodoform, Beobachtungen gemacht, welche mir zu beweisen schienen, dass es gar nicht nöthig ist, die Bakterien abzutödten, um sie unschädlich zu machen; dass man vielmehr auch zum Ziel gelangen kann, wenn man ihre giftigen Producte unschädlich macht.

Ich darf wohl als bekannt voraussetzen, dass diese gelegentlich meiner Jodoformstudien Anfangs der 80er Jahre concipirte Idee mich 8 Jahre später zur Entdeckung verschiedener Heilsera geführt hat. Zunächst aber waren meine Jodoformarbeiten der äussere Anlass zu einem Briefwechsel mit Geh.-Rath Binz, und dann zu meiner Versetzung als Militärarzt nach Bonn, wo ich im pharmakologischen Institut jede Art der Unterstützung für meine Arbeiten fand.

Mit der Tuberculosebekämpfung kam ich freilich zunächst nicht vorwärts. Sowohl das Jodoform, wie auch viele andere Mittel, die ich zum Zweck der Verhütung und Heilung von Meerschweintuberculose geprüft habe, liessen mich im Stich, wenn es sich darum handelte, Allgemeinwirkungen auszuüben. Aber einen reichen Schatz von experimentellen Erfahrungen und eine grosse Hoffnung nahm ich nach einem zweijährigen Bonner Aufenthalt in das Berliner Koch'sche Institut mit; die Hoffnung nämlich, dass sich durch die wunderbaren Kräfte, welche ich gelegentlich von Milzbrandstudien im thierischen Blutserum entdeckt hatte, das würde erreichen lassen, was mit den bekannten Chemikalien und Arzneistoffen von mir und von anderen Experimentatoren vergeblich angestrebt worden war.

Wie in Bonn durch Binz, so erfuhr ich in Berlin durch Robert Koch rückhaltslose Förderung meiner therapeutischen Arbeiten, und wenn schon in dem kurzen Zeitraum von 5 Jahren (1889—1893) es mir gelang, die Leistungsfähigkeit der neubegründeten Serumtherapie für die Diphtherie auch in der menschenärztlichen Praxis zu beweisen, so ist das nur zu danken der unvergleichlichen Arbeitsgelegenheit und dem Genius loci in den von Koch geleiteten Instituten, zuerst in der Klosterstrasse und dann in der Charitéstrasse, wo für die Erforschung der Infectionskrankheiten eine so strenge methodische Schulung gefordert wurde, wie nirgends sonst in der Welt.

Die Tuberculoseforschungs- und Tuberculosebekämpfungsfrage hatte Koch sich selbst vorbehalten in seinem Institut, und erst als ich ein eigenes Institut in Marburg bekam, war ich in der Lage, auch hierin meinen eigenen Weg zu gehen.

Der war mir von vornherein klar vorgezeichnet.

Zuerst galt es, einwandsfrei Thiere zu hoher Tuberculose-Immunität zu bringen, um dann hinterher von tuberculoseimmunisirten Individuen Blut, Gewebssäfte und Secrete daraufhin zu prüfen, ob darin Tuberculoseheilkörper für andere Individuen enthalten sind.

Es wird Ihnen bekannt sein, dass der erste Theil dieses Programms von mir für Rinder verwirklicht ist.

Nachdem ich im Jahre 1901, gelegentlich der Nobelpreis-Vertheilung in Stockholm, die gelungene Tuberculose-Immunisirung von Rindern (nach dem bekannten Verfahren der Jenner'schen Schutzimpfung gegen die Pocken) angekündigt habe, ist von wissenschaftlichem Standpunkt aus die Leistungsfähigkeit meiner Immunisirungsmethode ausser Zweifel gestellt, zumal seitdem Koch durch seinen Schüler Neufeld vor einem halben Jahr meine Angaben vollinhaltlich bestätigt hat.

In der Praxis verlege ich die Schutzimpfung in ein frühes Lebensalter; es sollen nämlich nur Kälber bis zu einem Alter von 3 Monaten der ersten Schutzimpfung unterzogen und dann frühestens 12 Wochen später zum zweiten Mal geimpft werden. Gegenwärtig sind schon mehrere Tausend Kälber schutzgeimpft, und Alles spricht bisher dafür, dass meine Impfungen nicht bloss unschädlich sind, sondern auch ausreichenden Schutz gegen die Infectionsgefahr selbst in solchen Stallungen gewähren, die in hohem Grade tuberculosedurchseucht sind, sodass man im Interesse der Impflinge andere Tuberculosebekämpfungsmethoden nicht anzuwenden braucht. (cf. Anlage A mit Strelinger's Bericht.)

Soweit meine bisherigen Erfahrungen, die über 3 Jahre nicht hinausreichen, es lehren, glaube ich sagen zu können, dass der Impfschutz zur Verhütung der Perlsucht für's ganze Leben des Rindes ausreicht. Eine sichere Entscheidung darüber wird aber erst die fortgesetzte Beobachtung der geimpften Rinder geben. Jedenfalls ist aber auch schon das bisherige Ergebniss der praktischen Erfahrungen ausreichend, um den grossen Werth der Rinderschutzimpfungen ausser Zweifel zu stellen und ihre allgemeine Einführung zum Zweck der Tuberculosevertilgung unter dem Rindvieh zu befürworten. So haben denn auch nicht bloss viele grosse Viehbesitzer, sondern auch staatliche Behörden sich entschlossen, in ihrem Wirkungskreise die Schutzimpfungen systematisch durchzuführen.

Den zweiten Theil meines Tuberculosebekämpfungsprogramms, die Gewinnung und Nutzbarmachung von Tuberculoseheilkörpern aus dem Organismus tuberculoseimmun gemachter Rinder, konnte ich naturgemäss erst ernstlich in Angriff nehmen, nachdem der erste Theil in positivem Sinn erledigt war. Ich stehe noch am Anfang der hierhergehörigen Arbeiten, und ich kann noch nicht sagen, wie lange es dauern wird, bis ich mich öffentlich aussprechen werde über die schützende und heilende Leistungsfähigkeit der Körper, welche die Widerstandsfähigkeit tuberculoseimmun gewordener Rinder gegenüber der natürlichen und gegenüber der willkürlichen Ansteckung mit Tuberculosevirus bedingen.

Ich will hier bloss darauf hindeuten, dass ich vorläufig meine Hauptaufmerksamkeit der Milch von tuberculoseimmunen Kühen zugewendet habe, und dass ich weiss, dass die antibacteriellen Heilkörper der Milch durch jedes Erhitzen vernichtet werden.

Soll später einmal die Milch in der Bekämpfung der Menschen eine Rolle spielen und transportfähig gemacht werden, dann kann für ihre Conservirung das Pasteurisirungsverfahren nicht in Frage kommen.

Nach sehr vielen Vorversuchen habe ich schliesslich im Formaldehyd ein Mittel gefunden, welches bei einer absolut unschädlichen Dosirung

die Transportfähigkeit der Milch während einer Dauer von 3 bis 5 Tagen ermöglicht.

Ganz unabhängig von der Tuberculosefrage hat sich nun der Formaldehydzusatz von 1 : 40000 bis 1 : 25000 für die Viehzucht sehr bedeutungsvoll erwiesen. Die damit ernährten Kälber bleiben geschützt vor der ruhrartigen Kälbersterbe innerhalb der ersten Lebenstage, sowie vor Darmkatarrhen, von welchen namentlich die mit sterilisirter Milch aufgezogenen Kälber so häufig befallen werden. Die Formaldehydkälber gedeihen ebenso gut, wie am Euter einer gesunden Kuh; und sie sind den Saugkälbern überlegen dadurch, dass sie der kritischen Periode entgehen, welche jene immer bedroht, wenn sie vom Euter abgesetzt werden. Während dieser Periode bedingt nämlich ein schroffer Nahrungswechsel immer gewaltige Aenderungen und Störungen in den Verdauungsorganen, und Sie können durch vergleichende Gewichtsbestimmungen sich leicht davon überzeugen, dass für eine Weile die abgesetzten Kälber nicht bloss wenig an Gewicht zunehmen, sondern häufig sogar im Gewicht zurückgehen.

Bei der Formaldehydmilchernährung kann man dagegen die Uebergangsperiode zu anderem Futter ganz allmälig eintreten lassen und damit die bei den abgesetzten Saugkälbern eintretenden Ernährungsstörungen ohne Schwierigkeit vermeiden, was selbstverständlich auch für die mit frischer Rohmilch ernährten Kälber gilt.

M. H. Ich habe Ihnen in kurzen Zügen die Entstehungs- und Entwickelungsgeschichte meiner Tuberculosearbeiten so geschildert, als ob sich Alles in einer geraden Linie bewegt hätte, als ob ich von Anfang an nicht bloss das Ziel, sondern auch den Weg schon gewusst oder wenigstens geahnt hätte. Sie werden bei dieser Art der Darstellung, die zu Ihrer schnellen Orientirung wie ich glaube, die geeignetste ist, ein wenig an die schulgemässen elementaren Schilderungen von Feldzügen und Feldzugsplänen, von geographischen und anderen Endeckungen erinnert. Alles klingt da sehr einfach, und es sieht danach beispielsweise fast so aus, als ob Columbus eines Tages, als er nichts Besseres zu thun wusste, anfing zu grübeln und schliesslich auf den Gedanken kam, Amerika zu entdecken, sich dann Gefährten aussuchte, ihnen seinen Plan mittheilte und nun geradezu auf sein Ziel losging mit den eigens für diesen Zweck construirten Schiffen.

Nun, Sie wissen es ebenso gut wie ich, dass Entdeckungen auf die Art nicht gemacht werden, dass noch nie und nirgends mit Nachgrübeln, pflichtgetreuer Arbeit und selbst der eisernsten Consequenz von erfinderischen Köpfen eine Entdeckung gemacht worden ist, wenigstens keine Entdeckung im wahren Sinne des Wortes, die Aufdeckung nämlich einer vorher aller Welt verborgenen gesetzmässigen Thatsache, deren Existenz Niemand vorher ahnte.

Wer eine Entdeckung in diesem Sinne gemacht hat, wird Ihnen bestätigen müssen, dass er dazu gelangt war, wo er es am wenigsten erwartete, und dass ihm kein anderes Verdienst dabei zukam, als dass er die Sinne sich durch vieles Sehen geschärft, die Aufmerksamkeit geübt und den Verstand nach Möglichkeit sich vorurtheilsfrei erhalten hatte, wozu dann freilich noch hinzukommen musste, dass er vom Werden der Dinge und von ihrer Wirkungsweise auf seinem Unter-

suchungsgebiet eine von dem Denken seiner Zeitgenossen abweichende Vorstellung sich verschafft haben musste. Lombroso hat daher nicht ganz Unrecht, wenn er grosse Entdecker für mehr oder weniger verrückt erklärt; nur muss man diesen Ausdruck nicht im üblen Sinne nehmen, sondern im Sinne von „originell" im Gegensatz zu „trivial".

Millionen von Menschen haben Aepfel zur Erde fallen sehen, ohne das Gravitationsgesetz zu entdecken; und wenn Sie die Geschichte der grossen Entdeckungen der Neuzeit durchforschen, wovon ich die galvanische und Voltasche Elektricität, die Metamorphose pflanzlicher und thierischer Lebewesen, das Gesetz von der Erhaltung der Energie, die Durchlässigkeit undurchsichtiger Körper für gewisse Strahlen, die Entdeckungen Pasteur's und Robert Koch's, die wunderbaren Phänomene der radioactiven Körper — besonders nennen möchte, dann werden Sie sehen, wie scheinbar der Zufall immer die grösste Rolle dabei gespielt hat, aber ein Zufall, der eben nicht jedem beliebigen Menschen zustösst.

Soweit ich mir darüber ein Urtheil bilden konnte, bin ich der Meinung, dass auch die Diphtherieheilserum-Entdeckung ein glücklicher Zufall ist, ein Zufall aber, der ohne mich möglicherweise auch noch hundert Jahre und länger hätte auf sich warten lassen können.

Jahrhunderte und Jahrtausende haben die klügsten Aerzte und Naturforscher sich mit den Bluteigenschaften und den Beziehungen des Blutes zu Gesundheit und Krankheit beschäftigt, ohne dabei auch nur eine Ahnung zu bekommen von den im Gefolge einer ansteckenden Krankheit im Blute auftretenden specifischen Antikörpern, welche im Stande sind, Infectionsgifte unschädlich zu machen.

Die Vorstellung, dass irgend etwas im Blute steckt, wovon Gesundheit und Krankheit abhängig ist, entspricht zwar einem uralten Volksglauben. Aber nirgends in der ganzen Weltliteratur habe ich auch nur eine Andeutung davon gefunden, dass man beispielsweise einen Diphtheriefall oder einen Tetanusfall durch Blutübertragung verhüten und heilen könne.

Wir wissen jetzt, dass schützende Antikörper ganz gesetzmässig überall da im Blute auftreten, wo eine Infectionskrankheit in Heilung übergeht; und wir sind auf gutem Wege ein biologisches Naturgesetz zu formuliren, welches erstens besagt, dass es im letzten Grunde für jede Krankheit nur ein einziges Schutzmittel giebt, und zweitens, dass die specifischen Schutzmittel auf keine andere Art gewonnen werden können, als aus dem Blute und den Organsäften von solchen Individuen, welche vorher die zu verhütenden Krankheitsprocesse durchgemacht haben.

Wem die Thatsachen der modernen Immunitätsforschung nicht durch eigene experimentelle Mitarbeit geläufig geworden sind, dem werden zahllose Beispiele einfallen, welche dieser meiner Lehre von der Specificität der Immunität verleihenden Mittel scheinbar in eclatanter Weise widersprechen: der wird vor Allem hinweisen auf das Chinin als Specificum für die Malaria, auf das Quecksilber und das Jod bei der Syphilis, auf die Salicylsäure beim acuten Gelenkrheumatismus. Man kann auch aus meinen eigenen Arbeiten Beispiele anführen, welche beweisen,

dass man im Thierexperiment durch ein Jodpräparat, nämlich durch das Jodtrichlorid, zweifellos die mit dem Virus der Diphtherie und des Tetanus willkürlich erzeugte Infection günstig beeinflussen kann.

Wenn man aber genauer zusieht, dann lässt sich die Wirkungsweise aller hier genannten Mittel unterbringen unter die Kategorie solcher Agentien, durch welche der krankheiterzeugende Stoff aus einem relativ starken Virus in ein schwächeres umgewandelt wird, derart, dass ein ohne die Mitwirkung dieser Agentien bösartig verlaufender Krankheitsprocess gutartig wird und in Heilung übergeht. Falls aber nach dem Ueberstehen der Malaria, der Syphilis und des acuten Gelenkrheumatismus der krank gewesene Mensch für kürzere oder längere Zeit geschützt bleibt gegenüber dem Virus, welches die überstandene Krankheit erzeugt hatte, dann ist das nicht die directe Folge der Behandlung mit Chinin, Quecksilber, Jod und Salicylsäure, sondern das ist jedes Mal zu danken einem Antikörper, welcher im Organismus zurückbleibt; und dieser Antikörper ist nichts Anderes, als das Reactionsproduct lebender Körperzellen auf das eingedrungene Virus. So kommt ein alter Ausspruch des Hippokrates wieder zu Ehren, welcher lautet: „Dasselbe, was die Krankheit erzeugt, das ist auch die Ursache des Krankheitsschutzes und der Heilung."

Dieser Ausspruch giebt eigentlich nur einen altgriechischen Volksglauben oder vielmehr einen Weltglauben wieder, den uns Hippokrates auf Grund eigener lebendiger Erfahrung überliefert hat.

Ich habe mir Gedanken darüber gemacht, wie eigentlich die Menschheit zu einem so paradoxen Satz, dass krankheiterzeugendes, verhütendes und heilendes Agens zusammengehören und eine begriffliche Einheit sein sollen, gekommen sein mag; und ich bin da schliesslich auf eine Hypothese gekommen, von welcher ich glaube, dass sie nicht bloss einigermassen plausibel, sondern auch von allgemeinerem Interesse ist.

Sie wissen, dass überall in der antiken Griechenwelt die Schlange[1]) symbolisch verknüpft ist mit dem Attribut göttlicher Heilkraft. Sie brauchen bloss an Aesculap, an die Hygiea, an die Athene im Parthenon zu denken, um gleichzeitig auch das Schlangen-Motiv in Ihr Gedächtniss zurückzurufen. Wie mag das wohl kommen?

Nach Herodot hat die Furcht Götter erzeugt; so hat die Furcht vor giftigen Schlangen im Alterthum dazu geführt, diesen Thieren göttliche Verehrung darzubringen. Finden wir doch sogar in der Bibel eine Erzählung, wonach Moses den Kindern Israels das aus Erz gefertigte Abbild einer Schlange aufstellte, zu dem man beten sollte, um geschützt zu sein vor den verderblichen Folgen der Schlangenvergiftung. Plinius nennt solche Abbilder wirklicher und vermutheter Träger von Krankheiten „amuleta", und Sie wissen, dass auch heute noch frommer Kirchenglaube mit dem Glauben an die Schutzwirkung von Amuletten ganz gut verträglich sein kann.

Die alten Egypter beteten nicht zu den Schlangen selbst, sondern zu Thieren, welche gegen die Giftwirkung des Schlangenbisses als ge-

1) Vgl. auch das interessante Buch von Landouzy: „Serotherapie." Paris 1898.

schützt gelten, z. B. zum Ichneumon, zum krokodilähnlichen Scincos, zum Vogel Ibis.

In der Sagengeschichte der Griechen aber finden wir auf Schritt und Tritt die Spuren der Bedeutung, welche sie grade der Schlangenplage beigemessen haben; in der Erzählung von den Thaten des Hercules, in der Laokoongruppe, in den Abbildungen der Medusa und den Gestalten des Hades nenne ich hier bloss einige Beispiele. Aber der Schlangencultus ist nach Griechenland erst aus solchen Ländern importirt worden, wo man sich gegen das Schlangengift zu schützen wusste.

Wo zuerst die Erfahrung gemacht worden sein mag, dass Menschen, die von Schlangen gebissen waren, ohne danach zu sterben, sich im späteren Leben eines Giftschutzes erfreuen und sich ungestraft weiteren Schlangenbissen aussetzen können, eine Erfahrung, die sich afrikanische und asiatische Völker noch immerfort zu Nutze machen, wird schwer festzustellen sein. Cato hat in seinen afrikanischen Feldzügen, wie Lucanus in dem Gedicht „Pharsalia" erzählt, bei dem Volksstamme der Psyller diese Kenntniss, vollkommen ausgebildet als uraltes Dogma, vorgefunden, und Methoden zur willkürlichen Immunisirung, die mir ganz rationell zu sein scheinen, werden in jenem Gedicht als eine den Psyllern geläufige Kunst beschrieben. Nach Plinius ist es besonders die im Alterthum „Kolchis" genannte Landschaft am Schwarzen Meer, wo die Immunisirungskünste am raffinirtesten betrieben wurden. Von dorther übertrug dann Mithridates diese Künste zur Zeit des Pompejus nach Rom. Aus vorgeschichtlicher Zeit wird schon von der sagenumsponnenen kolchischen Medea berichtet, dass sie aller Heilkünste in hohem Grade mächtig war und sogar durch Blutübertragung alte Leute wieder jung gemacht habe — ein Seitenstück zur Serumtherapie, wie sie gegenwärtig Metschnikoff auszubilden bestrebt ist.

Wie nun auch die Urgeschichte des Hippokratischen Satzes, der übrigens auch in dem Homerischen Speer, „welcher die Wunden heilt, die er geschlagen", einen mythischen Ausdruck erhalten hat, beschaffen sein mag, soviel scheint festzustehen, dass zu seiner Entstehung am meisten beigetragen hat die im Kampf des Menschen mit giftigen Schlangen erworbene Kenntniss der Giftimmunität nach glücklich überstandener Vergiftung mit Schlangengift. Erst später folgte dann die aus den Heilkünsten des Mithridates unzweideutig hervorgehende Bekanntschaft der am Schwarzen Meere wohnenden Völkerschaften mit der willkürlich zu erlangenden Immunität gegenüber vielen Pflanzengiften.

Wir wissen jetzt, dass die epidemisch auftretenden Volkskrankheiten gleichfalls der Giftwirkung thierischer und pflanzlicher Lebewesen, die aber nur mikroskopisch sichtbar sind, ihren Ursprung verdanken, und dass die Immunität gegenüber den Pocken, der Cholera, der Pest, den typhösen Krankheiten, der Diphtherie, dem Tetanus, den Kokkenkrankheiten u. s. w. ganz ebenso zu beurtheilen ist, wie die im Alterthum schon bekannten Immunitätsarten, die in der französischen Sprache unter dem Namen „Mithridatisme" zusammengefasst werden. Wir wissen aber noch mehr, nämlich dass die Entstehung der Immunität bedingt wird durch das Auftreten specifischer Antikörper im lebenden Organismus, und dass wir es in der Hand haben, durch eine systematische

Dosirung der Infectionsstoffe die Antikörper im immunisirten Organismus anzuhäufen; endlich wissen wir auch, dass die in die Blutbahn aufgenommenen concentrirten Antikörper Krankheitsschutz verleihen.

Nach diesen Auseinandersetzungen, welche Ihnen gleichzeitig die thatsächlichen Grundlagen der im Jahre 1890 begründeten Serumtherapie zur Anschauung bringen, kann ich zu der Besprechung der Heilwirkungen des Chinins, des Quecksilbers, des Jods und der Salicylsäure zurückkehren. Sie werden jetzt ohne Schwierigkeit meinen Gedankengang verstehen, wonach eine Krankheit, welche durch lebende oder vermehrungsfähige Organismen hervorgerufen wird, auf keine andere Weise in Heilung übergehen kann, als wenn entweder der fortschreitenden Vermehrung der lebenden Krankheitserreger ein Widerstand entgegengestellt, oder ihre Giftwirkung annullirt wird, oder wenn beides der Fall ist. Diese Aufgabe und Leistung fällt aber den während des Infectionsprocesses immer auftretenden Antikörpern zu. Ist die Infection sehr stark gewesen, so treten zwar auch Antikörper auf, aber sie reichen nicht aus zur rechtzeitig eintretenden Immunisirung und zur Verhinderung schwerer Organveränderungen, Functionsstörungen und des Todeseintritts. Sind wir im Stande, durch ärztliches Eingreifen eine ursprünglich zu starke Infection nachträglich mehr oder weniger zu verringern durch Eliminirung eines grösseren oder kleineren Theils des Infectionsstoffes, dann wird der durch die Infection eingeleitete Krankheitsprocess aus einem schweren und verderblichen in einen milder verlaufenden umgewandelt. In diesem Sinne sind die alten Hippokratischen Heilmethoden zu verstehen, welche man mit dem griechischen Wort Allocopathie zusammenfasst; dahin gehören die Abführmittel, die schweisstreibenden Mittel, die blasenziehenden Mittel, der Aderlass und alle sonstigen ableitenden Mittel, durch welche ein Theil der krankmachenden Stoffe unschädlich beseitigt wird; in diesem Sinne ist auch die bei einer schon ausgebrochenen Krankheit zur Anwendung gelangende Serumtherapie zu verstehen; denn auch die Heilsera leisten in diesem Falle nichts anderes, als dass sie den noch im Blute und in den Gewebsflüssigkeiten befindlichen Infectionsstoff unschädlich machen; und so ist endlich auch die Heilwirkung des Chinins, des Quecksilbers, Jods und der Salicylsäure zu deuten; diese Mittel wirken derart auf den Infectionsstoff, dass ein Theil davon unwirksam gemacht oder abgeschwächt wird, wodurch ein schwer heilbarer Infectionsprocess in einen leichter heilbaren umgewandelt wird, so dass die Antikörper die Oberhand bekommen können. Diese Arzneimittel haben aber nicht an sich die Fähigkeit, Immunität zu erzeugen, ebenso wenig wie die oben erwähnten ableitenden Behandlungsmethoden an sich die Fähigkeit besitzen, gegen irgend eine Infectionskrankheit zu schützen. Wer deswegen, weil im Beginn einer ansteckenden Krankheit ein Abführmittel oder ein Aderlass nicht selten heilsam ist, diese Mittel zum Zweck des Krankheitsschutzes vorbeugend verwenden wollte; wer um der krankmachenden Wirkung einer syphilitischen Infection oder des noch unbekannten Gelenkrheumatismus-Erregers zu entgehen, Quecksilber oder Salicylsäure prophylaktisch anwenden wollte, der würde die Sache nur verschlimmern; und auch eine prophylaktische Chininbehandlung hat nur da einen Sinn, wo man Grund hat zu der Annahme, dass durch Mückenstiche das Virus schon übertragen

ist oder jeden Augenblick übertragen werden kann. Ich würde mich nicht wundern, wenn eine energische Vorbehandlung mit Chinin, statt des erhofften Malariaschutzes, zu den schlimmen Fieberformen mit Blutharnen führte, denen man den Namen Schwarzwasserfieber gegeben hat; genau so wie man die Erfahrung gemacht hat, dass Spiegelarbeiter und andere der Quecksilberresorption ausgesetzte Personen gerade die bösartigsten Folgezustände einer syphilitischen Infection aufzuweisen pflegen (Kussmaul).

In dieser Beziehung steht es ganz anders mit den bei der Naturheilung entstehenden Antikörpern der Heilsera; die wirken noch in viel höherem und sichererem Grade schützend, wie heilend.

M. H., was ich Ihnen hier an allgemeinen epidemiologischen Erfahrungsthatsachen, experimentellen Ergebnissen und persönlichen Interpretationen mitgetheilt habe, findet auch auf die Tuberculose Anwendung. Bis vor Kurzem haben viele Forscher geglaubt, es sei unmöglich, einem menschlichen oder thierischen Individuum willkürlich Tuberculoseschutz zu verleihen. Dass dieser Pessimismus nicht gerechtfertigt war, haben meine Immunisirungsergebnisse an Rindern endgültig widerlegt. Auch hier hat sich wieder der uralte Satz, dass dasselbe, was die Krankheit erzeugt, Ursache des Krankheitsschutzes werden kann, für einen neuen Fall Anerkennung erzwungen; denn eben dieselben Tuberkelbacillen — allerdings in abgeschwächter Form oder in verringerter Dosirung —, welche im Stande sind, die tuberkulösen Krankheitsprocesse zu erzeugen, habe ich mit Erfolg benutzt, um Kälber zu immunisiren; ebenso wie Jenner abgeschwächtes Pockenvirus und Pasteur abgeschwächtes Milzbrandvirus, Hundswuthvirus und andere abgeschwächte Infectionsstoffe benutzt haben, um gegen die Pocken, den Milzbrand, die Hundswuth u. s. w. Krankheitsschutz willkürlich herzustellen. Nach dem, was ich Ihnen über das Zustandekommen der Immunität durch das Auftreten von Antikörpern in den Gewebssäften, und ihre Uebertragung auf andere Individuen zu Schutz- und Heilzwecken, erzählt habe, braucht es jetzt auch keiner vielen Worte mehr, um Ihnen die solide Grundlage zu demonstriren, auf welcher sich meine experimentellen Arbeiten bewegen bei der Begründung eines Verfahrens zur Gewinnung eines Tuberculosemittels nach dem bekannten serumtherapeutischen Schema.

M. H. In Folge meiner an verschiedenen Orten gemachten Mittheilungen über die Entstehung und Verhütung tuberculöser Krankheitsprocesse — auf Grund von Erfahrungen, welche zum Theil schon weit zurückliegen, zum Theil erst nach der Uebertragung meiner Rinderimmunisirung in die landwirthschaftliche Praxis gemacht wurden — sind heftige Meinungskämpfe entbrannt, nicht bloss in ärztlichen Kreisen, sondern auch im grossen Publikum. Von allen Seiten gehen mir Belehrungen darüber zu, wie ich es anzufangen habe, um in meinen tuberculosetherapeutischen Bestrebungen nicht gar zu grosse Dummheiten zu machen; auf Congressen und ärztlichen Versammlungen wird für und gegen mich abgestimmt, wobei die Abstimmungen in der Regel zu meinen Ungunsten ausfallen. Auch Entrüstungsvota bekomme ich fort-

während zugeschickt, daneben allerdings auch manche Zustimmungsadressen.

Es könnte mir unheimlich werden, wenn ich das Alles nicht schon einmal, und zwar in einer viel gefährlicheren Art für die von mir vertretene Sache, gelegentlich meiner Mittheilungen über eine neue Art der Diphtheriebekämpfung, durchgemacht und dabei einige Uebung im Umgang mit meinen Gegnern bekommen hätte.

Gegenwärtig ist es wohl so ziemlich in aller Welt anerkannt, dass seit meiner Einführung der serumtherapeutischen Diphtheriebehandlung die innere Medicin ein ganz anderes, und zwar ein blühenderes Gesicht bekommen hat. Manche Mediciner verschliessen sich auch der Einsicht nicht mehr, dass meine Tuberculosearbeiten im Grunde genommen doch ein ganz nützliches Werk bedeuten, und selbst die am lautesten widersprechenden Gegner bekunden schliesslich auch bloss, dass sie meine Arbeiten nicht ignoriren können, sondern sich wohl oder übel mit ihnen abfinden müssen.

In landwirthschaftlichen Kreisen fand ich nach dem Bekanntwerden meiner Rindertuberculoseimmunisierung von vornherein fast durchweg Wohlwollen, Vertrauen und grosse Opferfreudigkeit. Es gereicht mir zur grossen Genugthuung, das an dieser Stelle betonen zu dürfen. Sie können ja auch schon aus der Bereitwilligkeit, mit welcher ich der Einladung Ihres Herrn Vorsitzenden, in Ihrem Kreise einen Vortrag zu halten, gefolgt bin, den Beweis dafür entnehmen, dass meine Hoffnung auf ein fruchtbringendes Zusammenarbeiten mit Ihnen sehr gross sein muss. Dass ich zu dieser Hoffnung einige Berechtigung habe, werden Sie erkennen, wenn ich Ihnen im Folgenden mitgetheilt haben werde, wie ich nur durch die Unterstützung hervorragender Landwirthe, Milchproducenten und Veterinärärzte es möglich machen konnte, in der relativ kurzen Zeit von 4 Jahren meine Laboratoriumsarbeiten für die Viehzucht in grossem Massstabe nutzbar zu machen.

Ihnen allen wird die Persönlichkeit des früheren Oberpräsidenten der Provinz Hessen-Nassau, des Grafen Zedlitz bekannt sein, als eines Mannes, der mit grösstem Sachverständniss, warmem Herzen und zielbewusster Consequenz sich der landwirthschaftlichen Interessen annimmt. Er war es, der zuerst, vom Jahre 1900 ab, mir für meine Studien über die Ausbreitungsweise der Rindertuberculose, und für meine Impfversuche, in der landwirthschaftlichen Praxis die Wege ebnete. Später haben dann hessische, süddeutsche, mecklenburgische, ungarische, böhmische, schlesische Grossgrundbesitzer zahlreiche Impfungen an ihren Viehherden ausführen und mit grösster Opferwilligkeit tabellarische Protokolle von jedem geimpften Rinde anfertigen lassen. Diese Protokolle, welche ein übersichtliches Bild von der Art der Impfung und vom Schicksal der Impflinge gewähren, sind im 7. Heft meiner Beiträge zur experimentellen Therapie zum Theil veröffentlicht worden, so dass ich an dieser Stelle darauf nicht näher einzugehen brauche. Unter den Herren, denen ich wegen ihrer verständnissvollen Mitwirkung zu besonderem Danke verpflichtet sind, möchte ich hervorheben den Frh. von Leonrod und Dr. Strelinger, die auf den ungarischen Gütern der Prinzessin Ludwig von Bayern die erste Probe auf die praktische Brauchbarkeit der Tuberculoseschutzimpfung angestellt haben; die Grafen Schwerin-

Göhren und Wolfshagen, sowie Herrn Ebeling in Mecklenburg; die Herren Bolle, Vater und Sohn; den Cameral-Director von Walchern in Teschen mit seinen Beamten, von welchen insbesondere Herr Rösler sich in hervorragender Weise verdient gemacht hat um die Festlegung der wissenschaftlichen Fundamente für die Kälberaufzucht mit Formaldehydmilch; den Herzog von Trachenberg und den Grafen Oppersdorf in Schlesien. Von hervorragenden Thierärzten nenne ich bloss die Herren Lorenz, Johne, Eber, Hutyra, Schlegel, Casper, deren Namen, wie Sie wissen, in der Wissenschaft und in der Praxis den allerbesten Klang haben.

Die Impfung geschieht, wie bei der Milzbrandschutzimpfung, in zwei Etappen, aber mit einem längeren Zeitintervall; in der Regel hat nämlich die Zweitimpfung erst 12 Wochen nach der Erstimpfung zu erfolgen. (cf. Anlage B. Schema für Schutzimpfungen.). Der Impfstoff besteht aus getrockneten Tuberkelbacillen, welche in emulsionirtem Zustande in die Blutbahn eingespritzt werden, was eine kleine Operation bedeutet, die von allen Thierärzten in meinem Institut schon nach kurzer Vorübung einwandsfrei ausgeführt und in der Praxis dann fast ausnahmslos ohne Schaden für die Impflinge weiter geübt worden ist. Von unangenehmen Zufällen verdient einer hervorgehoben zu werden, an welchen ich selbst ursprünglich nicht gedacht hatte, auf den ich vielmehr erst durch Herrn Ober-Med.-Rath Lorenz aufmerksam gemacht worden bin. Es handelt sich da um ein ganz bedrohlich aussehendes Zusammenbrechen der Impflinge, wenn die Impfstoffflüssigkeit in zu kaltem Zustande in die Blutbahn gebracht wird. Das war auf einem hessischen Gutshof an einem kalten Wintertage geschehen und hatte schweren Collaps aller eingespritzten Kälber zur Folge —, was übrigens auch der Fall gewesen sein würde, wenn die Flüssigkeit ohne den Impfstoff kalt eingespritzt worden wäre. Uebrigens haben sich alle Impflinge schon am folgenden Tage vollkommen wieder erholt. Daraus ist die Lehre zu entnehmen, dass man die einzuspritzende Flüssigkeit vorher annähernd auf Bluttemperatur zu bringen hat; das kann durch Hineinstellen der die Impfflüssigkeit enthaltenden Fläschchen in lauwarmes Wasser leicht bewirkt werden. Was sonst alles zu geschehen hat, um die Impftechnik einwandsfrei zu gestalten, wie insbesondere die sorgfältige Verreibung der getrockneten Bacillen in der sie aufnehmenden Flüssigkeit, um das Hineingelangen gröberer Partikel in die Blutbahn zu vermeiden, auszuführen ist, das ist in den Gebrauchsanweisungen genau und allgemein verständlich beschrieben. (Anlage B.). Die Gebrauchsanweisung wird den bestellten Impfdosen von der Firma Dr. Siebert und Dr. Ziegenbein, an welche Firma auch alle Bestellungen zu richten sind, jedesmal beigelegt. Beide Impfungen zusammengenommen erfordern nicht mehr als $1\frac{1}{2}$ Mark an Geldausgabe für den Impfstoff. Soweit als ich bis jetzt urtheilen kann, sind dann weitere Impfungen nicht mehr erforderlich.

Im Uebrigen kann ich zu Ihrer genaueren Orientirung, ausser auf meine Beiträge zur experimentellen Therapie, noch auf die kurzgefasste Arbeit von Dr. Lorenz hinweisen. Aus dieser Arbeit will ich bloss nachfolgendes resumirendes Urtheil citiren: „Nach allem, was ich bis jetzt gesehen, habe ich den Eindruck gewonnen, dass wir es hier mit einem Verfahren zu thun haben, das einschlagen wird; dass

dieses Verfahren von ganz immensem Werth sein und an Billigkeit und Leichtigkeit der Durchführung alle bisher vorgeschlagenen Bekämpfungsmethoden weit übertreffen und überflüssig machen wird."

Im Grossherzogthum Hessen ist inzwischen die Rinderschutzimpfung staatlich organisirt worden; Oldenburg, Mecklenburg und das Königreich Sachsen, sowie andere deutsche Bundesstaaten folgen nach oder haben wenigstens behördlicherseits die vorbereitenden Arbeiten in Angriff genommen. Im Königreich Preussen scheint das landwirthschaftliche Ministerium die Nachhut zu übernehmen und dem Cultusministerium die Führung auch in Viehangelegenheiten überlassen zu wollen; dieser Zuwachs zu der Fürsorge für Unterrichts-, Geistliche und Medicinalangelegenheiten in unserem Cultusministerium ist bei dem gegenwärtigen Stande der experimentellen Thiertherapie, speciell in Berlin, weniger heterogen, als es auf den ersten Blick scheinen könnte.

Um diese Behauptung mit ein paar Worten zu motiviren, möchte ich daran erinnern, dass Löffler, Koch und ich unsere die Landwirthschaft angehenden ätiologischen und therapeutischen Versuche nur auf dem Umwege über den Veterinärprofessor Geheimrath Schütz mit Unterstützung des Ministeriums für Landwirthschaft ausführen konnten. Mir wenigstens ist es nun so gegangen mit Herrn Schütz, dass ich schliesslich auf die Vortheile, welche sein Einfluss auf die entscheidenden Instanzen im landwirthschaftlichen Ministerium mir gewähren konnte, verzichtet habe.[1])

Nur der wohlwollenden Stellungnahme des Preussischen Cultusministeriums zu diesen Arbeiten ist es zu danken, dass meine thiertherapeutischen Versuche trotzdem nie der staatlichen Unterstützung entbehrt haben; und speciell die Rindertuberculose-Schutzimpfungen, sowie meine milchtherapeutischen Arbeiten werden eine noch wirksamere Förderung erfahren, wenn es den Bemühungen des Herrn Ministerialdirectors Althoff gelungen sein wird, das mir unterstellte Marburger Staatsinstitut so zu erweitern, wie es im Interesse der Sache nothwendig ist. Bis jetzt ist es beispielsweise nicht möglich gewesen, Impfcurse auf andere Weise in Marburg zu veranstalten, als wenn ich die hierzu erforderlichen grossen Mittel aus eigener Tasche hergab.

M. H.! Dass eine erfolgreiche Rindertuberculosebekämpfung für die Viehzucht von grosser Bedeutung ist, versteht sich für Sie von selbst. Es wird damit die Landwirthschaft, wie Lorenz treffend sagt, von einer Last befreit, die ihr gegenwärtig wie eine harte Steuer aufliegt. Diese Steuer kann zu 1 pCt. des durch das Rindvieh repräsentirten Kapitals berechnet werden und bedeutet ca. 500000 M. allein für ungefähr 300000 Rinder im Grossherzogthum Hessen, auch wenn man bloss den Verlust bei der Fleischausnützung der geschlachteten Thiere berücksichtigt. Für das Deutsche Reich handelt es sich demnach jährlich um viele Millionen.

Bei einer solchen Berechnung würde man aber ausser Acht gelassen haben den Einnahmeausfall, welcher durch die verschlechterte Futterausnützung, die verringerte Milchproduction und die Minderwerthigkeit

1) Vgl. meine Auseinandersetzung mit Herrn Geheimrath Schütz. S. 46 ff.

der gewonnenen Milch bedingt wird; last not least ist dann noch zu erwähnen die Bedrohung unzähliger Menschen durch Krankheit, Siechthum und Tod.

Ich will hier nur auf die Milchfrage eingehen und diese vorwiegend vom rein landwirthschaftlichen Standpunkt aus beleuchten.

Sie wissen, dass die Mischmilch aus tuberculosedurchseuchten Stallungen Tuberkelbacillen enthält. Verwerthet man eine solche Milch zur Kälberaufzucht, dann wird unfehlbar der junge Nachwuchs mit dem Tuberculosevirus angesteckt. Es kann ziemlich lange dauern, bis eine deutliche Tuberculoseerkrankung dadurch hervorgerufen wird. Viele Thiere können sogar bis an ihr Lebensende ganz gesund aussehen; aber wenn Sie dann in einer derartigen Herde die etwa 3 Jahre alt gewordenen Rinder der Tuberculinprobe unterwerfen, so werden Sie kaum eins darunter finden, welches nicht reagirt. In höherem Alter fangen einzelne Thiere zu husten an; andere bekommen Eutertuberculose, Tuberculose der Nieren, der Geschlechtsorgane u. s. w.; von diesen Thieren mit sogenannter offener Tuberculose wird das Virus überall im Stalle verstreut und die Durchseuchung macht in Folge dessen immer grössere Fortschritte. Durch Sterilisirung der Milch kann man die Infectionsgefahr für die neugeborenen Kälber einschränken, wenn auch nicht aufheben, da ja während des Trinkactes aus dem Stall das Virus in die Milch und in das Maul des Kalbes gelangen kann, und da auch noch andere Infectionsmöglichkeiten in tuberculosedurchseuchten Stallungen existiren. Ich will nur daran erinnern, dass von Thieren mit offener Tuberculose das Virus in das Futter gelangt, unter Umständen auch direct durch die Luft von einem Thiere auf ein anderes übertragen werden kann, beispielsweise, wenn 2 Rinder, von denen eines hustet, sich mit den Köpfen gegenüberstehen. Die Hauptinfectionsgefahr erblicke ich aber in der Verfütterung tuberkelbacillenhaltiger Milch an die ganz jungen Kälber. Gerade die im jugendlichen Alter inficirten und dadurch tuberculin-überempfindlich gewordenen Kälber sind nämlich im späteren Lebensalter besonders disponirt zur Erkrankung in Folge der mit der eingeathmeten Luft in das Maul aufgenommenen Tuberkelbacillen; da aber an den jugendlichen Rindern die krankmachende Wirkung der Säuglingsmilchinfection noch nicht mit den gewöhnlichen Untersuchungsmethoden erkannt werden kann, so wird beim Ausbruch der Tuberculose von vielen Tuberculoseforschern bloss die letzte Infectionsgelegenheit berücksichtigt und diese dann mit Vorliebe einseitig auf die Luftinfection bezogen. Das hat zur Aufstellung der Lehre von der überwiegenden Bedeutung der sogenannten Inhalationstuberculose Veranlassung gegeben. Auf der anderen Seite aber weiss jeder erfahrene Landwirth, dass unter sonst ganz gleichen Lebensbedingungen in einem tuberculosedurchseuchten Stall nicht alle Rinder gleich schwer, und manche scheinbar gar nicht tuberculös werden. Diese Erfahrungsthatsache hat dann wieder zur Lehre von der angeborenen Disposition geführt, weil man sich auf andere Weise die grossen Unterschiede in dem Verhalten der einzelnen Thiere einer Herde nicht erklären konnte.

Das Neue, was ich in die Auffassung der Tuberculoseentstehung hineingetragen habe, besteht nun darin, dass ich auf Grund von experimentellen Untersuchungen die thatsächlich sehr verschiedene Disposition ausgewachsener Rinder zur Erkrankung an Tuberculose — bei gleicher Infectionsgelegenheit — nicht davon abhängig mache, was mit den einzelnen Thieren vor der Geburt passirt ist, sondern davon, ob und in welchem Grade es in frühem Lebensalter Gelegenheit zur Aufnahme des Tuberculosevirus gehabt hat; und da spielt nach meiner Ueberzeugung die Milchfrage die entscheidende Rolle.

Ich sage Ihnen damit eigentlich thatsächlich nichts Neues. Wenn gegenwärtig in vielen Viehwirthschaften nicht die Rohmilch, sondern durch Hitze sterilisirte Milch den Kälbern verabreicht wird, so geschieht das ja fast ausschliesslich wegen der Gefahr der tuberculösen Infection, und ich habe speciell durch Dr. Strelinger aus der ungarischen Herrschaft Sárvár ganz unzweideutige statistische Beweise dafür bekommen, dass man durch Tuberculinprüfung die am Kuheuter bezw. mit Rohmilch ernährten Kälber von den mit sterilisirter Milch ernährten deutlich unterscheiden kann, wenn die Prüfung vorgenommen wird, nachdem die Kälber ein höheres Lebensalter erreicht haben[1]). Von diesem Gesichtspunkt aus betrachtet wäre die sterilisirte Milch der Rohmilch zweifellos vorzuziehen, wozu dann noch a priori zu Gunsten der Milchsterilisirung die Vermeidung der Entstehung anderweitiger Infectionskrankheiten durch Milchbacterien angeführt werden könnte. In Wirklichkeit liegen aber die Dinge doch nicht so einfach. Einmal hat man die Erfahrung gemacht, dass die erhitzte Milch nicht selten zu einem Diarrhoe erzeugenden Mittel wird und damit indirect die Entstehung mancher Infectionsprocesse begünstigen kann; dass sie namentlich bei der Kälbersterbe nichts weniger als krankheitverhütend ist; vor Allem aber haben sorgfältige und sehr zahlreiche vergleichende Beobachtungen an einem sehr grossen Rindermaterial auf den Herrschaften des Erzherzogs Friedrich von Oesterreich es wahrscheinlich gemacht, dass unter sonst gleichen Bedingungen durch die Ernährung mit sterilisirter Milch eine viel geringere Körpergewichtszunahme erreicht wird, als durch die Rohmilch, wie sie vom Kuheuter kommt. Bei einer Beobachtungsdauer von 8 Wochen waren nämlich die mit pasteurisirter Milch ernährten Kälber durchschnittlich um mehr als 30 pCt. im Körpergewicht zurückgeblieben (95,29 : 154,49). Das würde nun allenfalls noch in den Kauf genommen werden können, wenn später die Gewichtsverhältnisse sich wieder ausgleichen oder gar zu Gunsten der mit sterilisirter Milch aufgezogenen Thiere verschieben würden. Wie wenig das der Fall ist, beweist die Thatsache, dass letztere auch weiterhin in der Entwickelung zurückbleiben. Nach 2—3 Jahren mussten beispielsweise auf einem Gute der Herrschaft Teschen 58 pCt. der mit sterilisirter Milch gross gezogenen Rinder als zuchtuntauglich an den Fleischer abgegeben werden, und ähnliche Misserfolge sind auch auf anderen Gütern beobachtet worden. (cfr. Strelinger's zum Theil anders lautenden Bericht Anlage A.)

Ich glaube mich nicht zu täuschen, wenn ich annehme, dass auch anderweitig nicht wenig Landwirthe den Enthusiasmus für die Kälber-

1) Vergl. die Curventafeln aus Sárvár in Heft 7 dieser Beiträge.

aufzucht mit pasteurisirter Milch schon verloren haben, weil sie instinctiv und durch den blossen Augenschein herausgefunden haben, was in Teschen durch wissenschaftliche Beobachtung erwiesen worden ist.

Es kann nur eine Frage der Zeit sein, dass auch für die Ernährung menschlicher Säuglinge die Milchsterilisirung als vom Uebel erkannt sein wird, — wenn auch als nothwendiges Uebel, so lange das Damoklesschwert der Tuberculosegefahr noch über dem Haupte der mit roher Kuhmilch ernährten Säuglinge schwebt. Denn das ist ja, vom naturwissenschaftlichen Standpunkt aus betrachtet, schwerlich zu bezweifeln, dass biologische Grundgesetze beim Menschen nicht Halt machen. Es bedarf nur des Einsetzens des Wortes „junger menschlicher Nachwuchs“ an Stelle des Wortes „Kälberaufzucht“, um die Nutzanwendung von dem, was ich Ihnen hier über die Milchfrage in ihren Beziehungen zur Tuberculose, zu Kälberdiarrhöen und zur Körperentwicklung vorgetragen habe, auch auf den Menschen zu finden.

Beim Menschen führt man zu Gunsten der Milchsterilisirung den Nachweis oder die Hypothese an, dass Typhus, Dysenterie, Scharlach, Streptokokkenkrankheiten gelegentlich durch die Milch übertragen worden sind, ohne sich ganz klar zu machen, dass doch die Erreger dieser Krankheiten nicht aus dem Kuheuter, sondern erst vom Menschen her, in die Milch gelangen, und dass zur Vermeidung dieser Krankheiten die geeignetsten Maassnahmen kaum andere sein können, wie bei der Verhütung der Wasserinfection durch vom Menschen stammende Krankheitserreger. Das gekochte Wasser wird zu Trinkzwecken als minderwerthig anerkannt werden müssen; wieviel mehr muss das der Fall sein bei der Milch, deren organische Bestandtheile unter dem Einfluss der Erhitzung noch ganz andere und viel eingreifendere Veränderungen erleiden, wie die anorganischen Wasserbestandtheile!

Beim Wasser gilt die Ueberwachung seiner Gewinnungsweise und seines Transports bis zur Verbrauchsstelle als Hauptforderung einer vernünftigen Hygiene, und wenn am Orte seiner Gewinnung oder in der Nähe durch typhuskranke Menschen die Infection möglich ist, dann wird man die Zuführung in menschliche Wohnungen einfach abschneiden, statt solches Wasser mit der Weisung zuzulassen, dass es vor dem Gebrauch zu kochen ist. Sollte man es bei der Milch nicht ebenso machen?

Wir haben für den Scharlach und für andere Krankheiten eine Anzeigepflicht. Ob die Scharlacherreger, wenn sie zur Zeit einer Epidemie in die Milch am Productionsorte hineingelangen, durch das Pasteurisiren unschädlich gemacht werden, wissen wir noch nicht; fast möchte ich es bezweifeln mit Rücksicht auf den mangelnden Nachweis, dass in den Fällen ven angeblicher Scharlachübertragung durch Kuhmilch gerade r o h e Kuhmilch getrunken wurde. Wie dem aber auch sei: Sollte es nicht zweckmässiger sein, in Orten mit Scharlach den Milchexport aus Gehöften, von denen eine Scharlachinfection ausgehen kann, zu sistiren, statt sich darauf zu verlassen, dass die Milch gekocht genossen und durch das Kochen unschädlich wird?

Ich bin auf bestem Wege, die durch tuberkelbacillenhaltige Kuhmilch

dem Menschen drohende Infectionsgefahr durch allgemeine Einführung der Rinder-Immunisirung zu beseitigen. Kann man da wirklich noch von einer rationellen Hygiene, die es doch nicht bloss mit Bacterien zu thun hat, reden, wenn Flügge das Votum abgiebt, die Befreiung der Rinder von der Tuberculose spiele für den Menschen keine Rolle, da wir ja nicht bloss die Milch, sondern auch die Butter sterilisiren könnten, wie sein Schüler Herr gezeigt habe. Ich wundere mich bloss, dass Flügge noch keine Methode zur Gewinnung von sterilem Käse ausgearbeitet hat. Das würde dann gleich hinter alcoholfreiem Wein und alcoholfreiem Bier zu stehen kommen!

M. H.! Ich habe in früheren Vorträgen schon öfters betont, dass ich in Uebereinstimmung mit Koch — freilich aus anderen Gründen — Fleisch, welches die Controlle der Sanitätspolizei passirt hat, Butter, Käse, auch wenn in diesen Nahrungsmitteln einige Tuberkelbacillen enthalten sein sollten, nicht für sehr gefährlich halte, weil Fleisch, Butter und Käse Nahrungsmittel für Erwachsene sind; der gesunde erwachsene Mensch besitzt nämlich in dem Schleimüberzug des Verdauungsapparates eine Schutzvorrichtung, die zur Unschädlichmachung geringer Dosen von Tuberculosevirus vollkommen ausreicht.

Soweit es sich um gesunde erwachsene Menschen handelt, bin ich deswegen geneigt, zum Zweck der Verhütung der von tuberculösen Rindern uns drohenden Infectionsgefahr keine weitergehenden hygienischen Forderungen aufzustellen, als wie Ostertag, dessen verdienstvolle Bestrebungen auf dem Gebiet der Rindertuberculosebekämpfung ich nur auf das Wärmste befürworten kann.

Wenn übrigens erwachsene Menschen es vorziehen, abgekochte Milch statt roher zu geniessen, so ist das durchaus rationell. Aehnliche Umwandlungen der Milch, wie sie beim Kochen vor sich gehen, werden auch durch die Verdauungssäfte bewirkt; und schon bei einem über die ersten Lebenswochen hinaus gelangten Kinde geht der Aufnahme der Milchbestandtheile eine Veränderung ihrer ursprünglichen Beschaffenheit voraus, welche schon die alten Griechen bemerkt und mit dem Kochprocess verglichen haben. Ich halte es nicht für ausgeschlossen, dass die gekochte Milch für herangewachsene Menschen sogar leichter verdaulich ist, wie die Rohmilch. Das gilt aber nicht für die neugeborenen Kinder, solange sie die Verdauungssäfte nur mangelhaft absondern. Diese nehmen die unveränderten genuinen Eiweisskörper der Milch, wie sie aus der Brustdrüse kommen, in die Blutbahn auf; zur Nutzbarmachung der gekochten und der peptonisirten Eiweisskörper für die Blutbildung besitzen sie noch kein ausreichend functionirendes Organ.

Trotz wiederholter Betonung dieser meiner Stellungnahme in der Milchernährungsfrage ist von voreiligen und voreingenommenen Kritikern immer von Neuem übersehen worden, dass es mir zunächst bei meinen Reformbestrebungen nur um die Säuglingsmilch zu thun ist. Für die Säuglingsmilch, wo sie nicht von der Mutterbrust oder von der Ammenbrust direct bezogen werden kann, suche ich es zu erreichen, dass sie ungekocht dem neugeborenen Kinde verabreicht werden darf, ohne Krankheitserreger zu übertragen; und darüber will ich jetzt einiges berichten, was, wie ich annehmen darf, für Sie von nicht geringer Wichtigkeit ist.

Ich schicke voraus, was zu aller Zeit anerkannt worden ist, und was nur von Leuten geleugnet werden kann, die keinen Blick für die Dinge haben, wie sie in der Wirklichkeit sind, dass die Mutterbrust dem Säugling die zweckmässigste Nahrung zuführt, mit andern Worten ausgedrückt: dass die frische arteigene Rohmilch, wie sie aus der Brustdrüse kommt, die naturgemässe Nahrung für den Säugling ist. Wir müssen uns nun aber wohl oder übel mit der Thatsache abfinden, dass viele Mütter ihre Mutterpflicht nicht erfüllen wollen oder nicht erfüllen können; ausserdem existiren nicht wenige Fälle, in denen ärztlicherseits im Interesse der Mutter oder des Säuglings das Selbsstillen beanstandet werden muss, und hier spielt gerade die Tuberculosegefahr eine besonders wichtige Rolle. Bei der Mutter wird erfahrungsgemäss der Tuberculoseprocess durch die Säuglingsernährung beschleunigt, und dem von einer tuberculösen Mutter ernährten Säugling droht das Schicksal, mit der Muttermilch die Keime der Krankheit in sich aufzunehmen, die oft erst viele Jahre später als Scrofulose, und noch viel später als Lungenschwindsucht sich äussert. In solchen Fällen eine gesunde Amme an die Stelle der Mutter treten zu lassen, ist nur bei einem geringen Bruchtheil von Familien ausführbar; die übrigen befinden sich in der Zwangslage, mit Thiermilch, statt mit Menschenmilch, den Säugling aufzuziehen. In südlichen Ländern verwendet man die Ziegenmilch und die Eselinnenmilch mit Vorliebe, während bei uns die Kuhmilch dominirt.

Wo es sich um die Verwendung von solcher Kuhmilch für die Säuglingsernährung handelt, die aus einem tuberculosedurchseuchten Stalle stammt, stehen wir sofort vor demselben Dilemma, welches ich bei der Kälberaufzucht Ihnen geschildert habe: Wir bringen da entweder den Säugling in die Skylla der Tuberculosegefahr bei der Verabreichung von Rohmilch, oder er geräth in die Charybdis der Ernährungsstörungen durch den Genuss von gekochter Milch.

Für das Abkochen der Kindermilch besitzen wir in dem bekannten Soxhlet-Verfahren eine kaum zu übertreffende Methode. Einsichtige und viel erfahrene Kinderärzte sehen aber immer von Neuem, dass manche Säuglinge bei der Soxhlet-Milch nicht gedeihen wollen und gehen dann nothgedrungen für kürzere oder für längere Zeit zur Rohmilch über, oder zur Buttermilch und Molkenmilch — eventuell unter Zusatz des Biedert'schen Rahmgemenges, welches seinerseits aus sterilisirtem süssem Milchfett besteht, und welches auch nach meiner Ueberzeugung eine werthvolle Bereicherung des Arsenals in der Kinderernährung darstellt; denn dem Milchfett schadet die Erhitzung nicht viel; die Eiweisskörper sind es, welche am meisten beim Kochprocess alterirt werden; die gehen aber in süsse Buttermilch und in süsse Molken unverändert über, was z. B. bei der Gärtner'schen Fettmilch, nicht der Fall ist.

Der einfachste, natürlichste und billigste Muttermilchersatz wird aber wohl immer die frische unverdorbene Kuhmilch mit entsprechender Verdünnung und nöthigenfalls unter Zusatz von Biedert's Rahmgemenge bleiben. Eine unabweisbare Forderung muss jedoch dabei immer erfüllt sein, die nämlich, dass die frische Milch keine Tuberkelbacillen und keine sonstigen Krankheitserreger für den Säugling enthält. Dieser Forderung

kann überall da genügt werden, wo die Säuglingsmilch aus einem tuberculosefreien Stall bezogen wird, in welchem auf grosse Reinlichkeit der Kühe und des Stallpersonals gehalten wird, wenn ausserdem die Voraussetzung erfüllt ist, dass die Mich nicht hinterher auf dem Transport, bis zu der Verabreichung an den Säugling, schädliche Veränderungen erleidet.

Ich habe mich durch eigene Untersuchungen davon überzeugt, dass Rohmilch als einwandsfreie Säuglingsmilch — wegen der spontanen Veränderung, welche jede Rohmilch, auch wenn sie noch so sorgfältig und sauber gewonnen, abgefüllt, transportirt und schliesslich trinkfertig gemacht wird —, nur geliefert werden kann, wenn zwischen dem Zeitpunkt der Entleerung aus dem Kuheuter und der Aufnahme in den Säuglingsmund ein Zeitraum von höchstens 24 Stunden während der Sommermonate gelegen ist. Unter diesen Umständen kann zwar auf dem Lande und in kleinen Städten, mit directem Milchbezug aus den Stallungen am Orte selbst oder in nächster Nachbarschaft, die Rohmilch für den Säugling nutzbar gemacht werden, aber der Versorgung von Grossstädten mit einwandsfreier frischer Säuglingsmilch stellen sich die allergrössten Schwierigkeiten entgegen. Speciell für Berlin habe ich darüber sehr eingehende Studien angestellt. Es giebt ja in Berlin in einigen Stadttheilen noch eine grössere Zahl von Milchproducenten; was ich da aber mehrfach von Viehhaltung, Milchgewinnung, Milchproben, ferner von der Möglichkeit und Wahrscheinlichkeit secundärer Milchinfectionen durch Abfälle aus dem menschlichen Haushalt, erfahren habe, genügt vollkommen dazu, um zu sagen, dass ich eine solche Milch weder roh, noch sterilisirt, weder für Säuglinge, noch für ausgewachsene Menschen als ein empfehlenswerthes Nahrungsmittel betrachten kann. Dabei wird für solche minderwerthige Stadtmilch ein ganz respectabler Preis bezahlt, der zum Theil den Preis für die aus den Sammelmolkereien bezogene Milch erheblich übersteigt. Ich habe nun freilich auch gesehen, dass man in Berlin eine allen berechtigten Anforderungen genügende Säuglingsmilch im Rohzustand ins Haus bekommen kann. Indessen nach sorgfältigem Einblick in die Kostenverhältnisse eines auf grossstädtischem Grund und Boden tadellos gehaltenen Viehstandes konnte ich es nicht mehr für übertrieben halten, wenn da der Liter Milch mit 60 Pfennig bezahlt wird, also etwa 5 mal theurer, als wie Sie Ihre Milch durchschnittlich verwerthen können!

An diesem Punkte, bei der Frage, ob es nicht möglich ist, auch aus landwirthschaftlichen Betrieben mit billigeren Milchproductionsbedingungen den Grossstädtern tadellose Rohmilch für die Säuglings- und Kinderernährung zuzuführen, habe ich eingesetzt, als ich anfing, mich mit der Milch-Conservirung zu beschäftigen. Es liegt nicht in meiner Absicht, an dieser Stelle die Methoden der Herstellung von **Dauermilch** eingehend zu besprechen.[1]) Die Dauermilch-Herstellung ist für sehr viele Zwecke, z. B. für Schiffsversorgung, für Inselseebäder, wenn sie von weither die Milch beziehen müssen, für Tropentransporte und Armeelieferungen, ein sehr wichtiges Problem, das durch die Hitzesterilisirung schwerlich in befriedigender Weise wird gelöst werden können. Eher möchte ich

1) Schon im nächsten Heft dieser Beiträge werde ich über ein Verfahren berichten, welches ohne jede Erhitzung die Herstellung von Dauermilch ermöglicht, und welches auch zur Konservirung von Heilseris mit Antikörpern, von Infectionsgiften und von verschiedenen Nahrungsmitteln ausgezeichnete Dienste leistet.

glauben, dass ein dem dänischen Ingenieur Budde patentirtes Conservirungsverfahren, welches in sehr sinnreicher Weise Wasserstoffsuperoxyd zur Sterilirung verwerthet, eine gute Dauermilch liefern kann.

Die Budde-Milch conservirt jedoch ebenso wenig, wie eine durch Hitze sterilisirte und wie die homogenisirte Milch, die in der frischen Rohmilch enthaltenen Antikörper, welchen ich für die Säuglingsernährung eine grosse Wichtigkeit beimesse.

Ich habe deswegen einen ganz anderen Weg eingeschlagen; ich verzichte bei meinem vorläufig für die Praxis empfohlenen Formaldehydverfahren auf die Keimtödtung als Mittel zur Vermehrung der Milchhaltbarkeit; mir genügt es schon, die Transportfähigkeit der Rohmilch auf einen Zeitraum bis zu 3 Tagen auszudehnen, ohne Schädigung der Antikörper. Dieses Conservirungsverfahren kostet pro Liter Milch ca. $^1/_{100}$ Pfennig. Auf die Unschädlichkeit eines Formalinzusatzes in dem von mir empfohlenen Mengenverhältniss komme ich hinterher noch besonders zu sprechen (cfr. Anlage B).

Man hat mir eingewendet, dass manche Milchproducenten dazu verführt werden könnten, unsaubere Milch mit stärkeren Formalinzusätzen zu versehen, um sie dem kaufenden Publikum noch annehmbar zu machen. und dass überhaupt dem Conservirungsschwindel Thür und Thor geöffnet werden würde, wenn die Sanitätspolizei die von mir empfohlene Milchconservirung unbeanstandet passiren lässt. Ich kann die Berechtigung eines solchen Einwandes nicht ganz von der Hand weisen. Ein erfahrener Milchfachmann hat mich aber auf ein sehr beachtenswerthes Mittel aufmerksam gemacht, wie dem wirksam abgeholfen werden kann. Dieses Mittel besteht in der Ausgabe von Licenzen staatlicherseits für diejenigen Viehwirthschaften, welche den Formalinzusatz verwenden wollen, um die Transportfähigkeit einer tadellos gewonnenen und von gesunden Kühen herstammenden Rohmilch zu erhöhen. Aus den Erträgnissen der Licenzen würden dann beamtete Veterinärärzte zu besolden sein, welche den Gesundheitszustand der milchliefernden Kühe, die Sauberkeit des Milchbetriebes, die einwandsfreie Beschaffenheit der frischen Milch und den vorgeschriebenen Formalinzusatz zu controlliren haben.

Vorausgesetzt, dass die Formalinmilch sich als gute Säuglingsmilch bewährt, wird ja zweifellos ein solcher Preisaufschlag, welcher ein reichliches Aequivalent für die Controlgebühren gewährt, leicht für sie zu erreichen sein.

Ich habe bisher hier von „Formalin“ und von „Formalinmilch“ gesprochen, muss aber die aus Interessentenkreisen mir zugegangene Correctur hinzufügen, dass es richtiger ist, den Ausdruck Formalin durch „Formaldehyd“ zu ersetzen. Formalin ist der von einer bestimmten Firma gewählte Name für eine 40 proc. wässerige Formaldehydlösung. Andere Fabriken nennen ihre Formaldehydlösungen „Formol“ oder noch anders. Es liegt aber gar kein Grund dafür vor, Phantasienamen einzelner Firmen ohne Noth an Stelle der wissenschaftlichen Bezeichnungen zu gebrauchen. Ich werde daher von jetzt ab im Allgemeinen von Formaldehydmilch sprechen und die auf eine 3 tägige Conservirungsdauer berechnete Formaldehyd-

milch „B. f. Milch“ nennen, wenn sie einen Formaldehydzusatz im Verhältniss von 1:40000 erhalten hat.

Die Ernährung menschlicher Säuglinge mit B. f. Milch in Privathäusern will ich vorläufig noch nicht befürworten. Am 5. Februar d. J. habe ich mich in der „Berliner Morgenpost“ darüber folgendermaassen ausgesprochen:

„Als man entdeckt hatte, dass die Kirschen Blausäure enthalten, wollten ängstliche Leute keine Kirschen mehr essen, ohne daran zu denken, dass die Blausäure bei genügender Verdünnung aufhört, ein Gift zu sein. Die Milchbehandlung mit Formaldehyd, die jetzt auf meine Veranlassung in einigen Krankenhäusern erprobt wird, bedeutet keinen sanitätspolizei-

Tabelle I. Ver-

der Gewichtszunahmen bei 22 Kälbern, welche im Jahre 1899

Kalb No.		Geboren		Gewicht 2 Tage nach der Geburt	Zunahme in Kilogramm in								
weiblich	männlich	Monat	Tag	Kgr.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	Summa
					Woche								
1—9		I.	1.	36	3	2	4	1	4	*—1*	7	5	25
4—9		„	13.	34	4	1	2	6	5	7	5	3	33
11—9		II.	5.	38	5	2	5	4	3	5	8	6	38
12—9		„	7.	36	1	3	5	5	6	5	6	4	35
13—9		„	8.	35	2	2	4	5	4	5	5	7	34
	15—9	„	9.	37	0	3	4	4	4	6	6	7	34
16—9 *2		„	12.	38	*—3*	2	4	4	4	4	7	7	29
17—9 *1		„	18.	38	2	0	1	4	5	7	8	3	30
22—9 *3		III.	7.	34	0	1	2	3	2	3	6	6	23
28—9 *3		„	24.	37	0	*—1*	3	5	6	5	5	4	27
34—9		IV.	17.	39	0	6	0	5	4	2	7	5	29
37—9 *1		„	25.	38	2	5	2	6	4	5	7	6	37
45—9		V.	4.	36	4	4	5	5	6	5	7	6	42
50—9 *3		„	14.	36	2	5	6	8	7	7	6	7	43
51—9		„	15.	37	2	5	6	6	6	5	6	7	43
53—9 *3		VI.	3.	38	3	1	7	6	5	5	4	4	35
57—9		„	5.	36	2	3	3	6	6	5	6	5	36
59—9		„	15.	36	3	1	3	6	7	9	7	7	43
	65—9	„	15.	40	3	6	6	5	4	6	6	5	41
	66—9 *1	„	15.	40	2	3	5	6	5	6	5	4	36
69—9		VII.	3.	35	3	1	3	5	5	6	6	5	34
70—9		„	3.	33	2	6	6	5	5	6	6	6	42
Zunahme per Woche				807	42	61	86	105	107	113	136	119	769
„ „ „ und Kalb				36,68	1,91	2,77	3,91	4,77	4,86	5,14	6,18	5,41	34,95 4,37

Da die Kälber im Alter von 8 Wochen zum Absetzen noch zu schwach waren, entwicklung zurück und sind von den 19 Stück Kuhkälbern nur noch 8 Stück als den Fleischer abgegeben.

*1, *2, *3 } bedeutet, dass die Kälber bei der 1., 2. oder 3. Impfung mit Koch'schem

Erzh. Oeconomie-Verwaltung
P. Mayer m. p.
Erzh. Oeconomie-Oberinspector.

lich zu beanstandenden Zusatz zum Nahrungsmittel Milch. Man darf die B. f. Milch als ein Heilmittel betrachten, welches unter die Bestimmungen über den Milchhandel nicht fallen kann. So lange, bis die Nützlichkeit dieses Heilmittels ebenso unzweifelhaft festgestellt ist, wie seine Unschädlichkeit, wird es nur in geschlossenen Anstalten erprobt. Ich bin doch kein Mensch, der nur darauf losgeht wie ein Fähndrich. Ich wende die äusserste Vorsicht an, um Thiererfahrungen auf Menschen zu übertragen; ich habe nichts an die Oeffentlichkeit getragen, bevor für mich selbst alles klar war, auch mein Diphtherieserum nicht. Und nachdem ich selbst hinreichend sicher bin, überlasse ich das Urtheil den Kinderärzten, ehe ich den Familien ein neues Heilverfahren

zeichniss
künstlich mit sterilisirter Milch aufgezogen wurden.

Kgr. nach 56 Tagen	Zunahme per Stück und Tag	Zunahme in Procenten nach dem Geburts-Gewicht	Zunahme 9. Woche	Zunahme 10. Woche	Zunahme Summa	Kgr. nach 70 Tagen	Zunahme per Tag	Zunahme in Procenten nach dem Geburts-Gewicht	Verfütterte Milch Liter	Für 1 Kgr. Fleisch verbrauchte Milch in Litern
61	.	.	4	2	6	67	.	.	498	
67	.	.	6	7	13	80	.	.	450	
76	.	.	5	10	15	91	.	.	590	
71	.	.	8	9	17	88	.	.	540	
69	.	.	7	10	17	86	.	.	540	
71	.	.	5	9	14	85	.	.	540	
67	.	.	6	8	14	81	.	.	550	
68	.	.	11	8	19	87	.	.	540	
57	.	.	3	3	6	63	.	.	420	
64	.	.	8	7	15	79	.	.	460	
68	.	.	4	8	12	80	.	.	520	
75	.	.	6	8	14	89	.	.	530	
78	.	.	5	7	12	90	.	.	560	
79	.	.	6	4	10	89	.	.	560	
80	.	.	6	6	12	92	.	.	560	
73	.	.	6	4	10	83	.	.	560	
72	.	.	6	4	10	82	,	.	560	
79	.	.	9	8	17	96	.	.	560	
81	.	.	5	6	11	92	.	.	560	
76	.	.	5	6	11	87	.	.	560	
69	.	.	6	6	12	81	.	.	562	
75	.	.	6	5	11	86	.	.	560	
1576	0,6242	95,29	183	145	278	1854	0,6798	129,86	11 780	11,2512
71,63			6,05	6,59	47,59	84,27			535	0,0888
					4,76					

wurden sie noch weitere 2 Wochen getränkt. Sämmtliche Thiere blieben in der Weiter-
Kühe vorhanden. Alle anderen wurden als zuchtuntauglich nach 2 und 3 Jahren an

Tuberculin reagirend befunden wurden.

Międzyświetz, am 28. Jänner 1904.

Läufer m. p.
Erzh. Oeconomie-Verwalter.

anrathe. Ehe die in landwirthschaftlicher Praxis gewonnenen Erfahrungen auf Menschen allgemein übertragen werden können, wird man den Sommer und das Ergebniss der in geschlossenen Anstalten zu machenden Versuche abwarten müssen. In der heissen Jahreszeit ist die Milch dem Verderben mehr ausgesetzt und das Kind den Krankheiten. Bewährt sich die B. f. Milch auch für **Kinder**, wie sie für die Kälber in **Teschen** sich bewährt hat, dann — nach einem Jahre etwa — werde ich dazu übergehen können, die specifischen Tuberculoseheilkörper in der Milch zu erproben. Die Versuche an Kälbern in Teschen haben die Ueberlegenheit der Formaldehydmilch gegenüber der sterilisirten mit völliger Sicherheit ergeben."

Auf dem mit diesen Worten festgelegten Standpunkt stehe ich auch jetzt noch, und ich kann mich daher in meinem heutigen Vortrag mit der Mittheilung über die bisher bei der **Kälberaufzucht** mit Formaldehyd-Milch gemachten Erfahrungen begnügen, unter Hinweis auf die Tabellen I bis IV.

Auf dem Gute **Międzyswietz**, welches zur Herrschaft **Teschen** gehört, wurden im Jahre 1899 von 39 Kälbern 22 mit sterilisirter Milch, 17 mit nicht sterilisirter Milch aufgezogen und 8 Wochen auf's Genaueste

Tabelle II. **Ver-**

der Gewichtszunahme bei Kälbern, welche im Jahre 1899

Kalb No. weiblich	Kalb No. männlich	Geburt Monat	Geburt Tag	Gewicht 2 Tage nach der Geburt Kgr.	Zunahme in Kilogramm in Woche 1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	Summa
72—9		VII.	17.	32	2	1	5	2	14	11	9	7	51
75—9		„	16.	30	2	4	5	6	12	9	8	7	53
77—9		„	20.	28	2	3	5	6	7	6	6	6	41
78—9		„	22.	27	4	4	4	6	6	6	5	6	41
79—9		„	24.	34	7	3	5	9	7	6	6	7	50
	80—9	„	24.	34	5	3	4	12	8	10	9	7	58
88—9		„	27.	32	6	5	6	3	6	8	7	18	59
90—9		IX.	2.	31	3	5	8	3	7	6	8	7	47
92—9		„	4.	30	3	5	9	6	6	8	8	7	52
93—9		„	6.	33	2	6	6	8	8	7	8	8	53
94—9		„	7.	32	6	6	6	6	8	8	8	7	55
96—9		„	9.	33	5	4	5	6	6	7	7	7	47
98—9		„	12.	31	4	4	4	6	7	7	7	6	45
	101—9	„	29.	42	4	5	5	4	8	6	7	7	46
106—9		„	14.	28	4	6	6	6	6	7	8	7	50
111—9		X.	29.	28	3	4	5	6	6	8	7	7	46
116—9		„	31.	30	5	4	5	7	7	7	7	6	48
Zunahme per Woche				545	67	72	93	102	129	127	125	127	842
„ „ „ und Stück				32,06	3,94	4,23	5,47	6,00	7,59	7,47	7,45	7,47	49,53 6,19

Da die Kälber nach 8 Wochen zum Absetzen zu schwach waren, wurden sie

Erzh. Oeconomie-Verwaltung
P. Mayer m. p.
Erzh. Oeconomie-Oberinspector.

beobachtet in Bezug auf den Gewichtsansatz, den Milchverbrauch und die Milchausnutzung. Nach dem Abschluss der 8 wöchentlichen Beobachtungsperiode stellte sich heraus, dass die Ersteren durchschnittlich um 95,29 pCt., die Letzteren dagegen um 154,49 pCt. schwerer geworden waren. Pro 1 kg Gewichtszunahme waren ferner durchschnittlich $11^1/_4$ Liter sterilisirte Milch und bloss $9^5/_8$ Liter nichtsterilisirte Milch verbraucht worden. 1 Liter nichtsterilisirte Milch hatte 100,3 g Fleischansatz bewirkt, dagegen 1 Liter sterilisirte Milch bloss 88,8 g. Dass die mit sterilisirter Milch aufgezogenen Rinder, als sie 2—3 Jahre alt geworden waren, zum grösseren Theil sich nicht für Zuchtzwecke geeignet erwiesen, habe ich früher schon erwähnt.

Aehnliche vergleichende Versuche werden seit 9 Monaten zum Zweck der Formaldehydmilchbeurtheilung angestellt. Für die Formaldehyd-Kälber ist abzuwarten, wie im ausgewachsenen Zustande ihr wirthschaftlicher Werth sich gestalten wird. Dass sie aber während einer 8 wöchentlichen Beobachtungsdauer nicht zurückstehen hinter den mit nicht sterilisirter, genuiner Milch ernährten Kälbern, beweist eine im vorigen Jahr auf demselben Gute Miedzyswietz durchgeführte Versuchsreihe, wonach Kälber

zeichniss
künstlich mit nicht sterilisirter Milch aufgezogen wurden.

Kgr. nach 56 Tagen	Zunahme per Tag und Stück	Zunahme in Procenten nach dem Geburts-Gewicht	Zunahme in Kgr. 9. Woche	Zunahme in Kgr. 10. Woche	Zunahme in Kgr. Summa	Kgr. nach 70 Tagen	Zunahme per Tag und Stück	Zunahme in Procenten nach dem Geburts-Gewicht	Verfütterte Milch Liter	Für 1 Kgr. Fleisch verbrauchte Milch
83			8	8	16	99			655	
83			7	12	19	102			655	
69			6	9	15	84			634	
68			9	7	16	84			634	
84			8	8	16	100			655	
92			18	7	25	117			655	
91			6	6	12	103			655	
78			18	7	25	103			655	
82			7	4	11	93			655	
86			7	8	15	101			655	
87			7	6	13	100			655	
80			10	9	19	99			655	
76			9	6	15	91			634	
98			6	7	13	111			655	
78			7	7	14	92			634	
74			7	8	15	89			634	
78			7	7	14	92			639	
1387	0,8842	154,49	147	126	273	1660	0,8134	204,58	11014	0,1003
81,59			8,65	7,41	65,49	97,65				9,8780
					6,55					

noch weitere 2 Wochen getränkt.
Międzyświetz, am 28. Jänner 1904.

Läufer m. p.
Erzh. Oeconomie-Verwalter.

Tabelle III.

A. Kälber,

welche künstlich mit nicht sterilisirter Milch mit Formalinzusatz im Verhältniss 1 : 10.000 aufgezogen wurden.

Kalb-No. weib-lich	Kalb-No. männ-lich	Geburt 1903 Monat	Geburt 1903 Tag	Gewicht 2 Tage nach der Geburt Kgr.	Gewichtszunahme in Kgr., in der 1. Woche	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	Summa	Kgr. nach 56 Tagen	Gewichtszunahme pro Tag	Gewichtszunahme pCt. nach dem Geburts-Gewicht	Verfütterte Milch Liter	Kgr. Fleisch per 1 Liter Milch
	104—3	X.	8.	55	7	8	10	8	8	11	8	5	65	120	1,1607	138	643	0,0980
105—3		„	17.	32	8	8	9	8	6²/₄	6²/₄	9	7	62	94	1,1071	194	675	0,0920
116—3		„	31.	42	10	7	9	8	6	8	8	6	62	104	1,1071	148	687	0,1080
120—3		XI.	19.	35	7	7	9	6	5	6	9	8	57	92	1,0018	163	629	0,0906
121—3		„	21.	36	9	7	10	6	5	6	8	7	58	94	1,0357	161	641	0,0905
123—3		„	23.	36	6	7	6	4	6	6	8	9	52	88	0,9286	144	625	0,0832
127—3		„	28.	38	6	6	6	6	7	8	8	9	56	94	1,0000	148	626	0,0894
130—3		XII.	1.	36	6	8	8	8	7	8	7	9	61	97	1,0893	169	633	0,0963
Zunahme per Woche				310	59	58	67	54	50²/₄	59²/₄	65	60	473	783	1,0558	151	5.159	0,0916
Zunahme per Woche und Kalb				38,75	7,37	7,25	9,50	6,75	6,31	7,44	8,12	7,50	59,12	97,87			645	

B. Kälber,

welche natürlich, als Saugkalb an der Kuh — ohne Formalin — aufgezogen wurden.

Kalb-No. weib-lich	Kalb-No. männ-lich	Geburt 1903 Monat	Geburt 1903 Tag	Gewicht 2 Tage nach der Geburt Kgr.	1. Woche	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	Summa	Kgr. nach 56 Tagen	Gewichtszunahme pro Tag	Gewichtszunahme pCt. nach dem Geburts-Gewicht	Verfütterte Milch Liter	Kgr. Fleisch per 1 Liter Milch
117—3		XI.	9.	43	10	8	7	10	8	9	8	10	70	113	1,2500	163		
118—3		„	12.	43	11	12	8	9	7	8	8	8	72	115	1,3000	167		
126—3		„	26.	40	10	8	10	7	10	9	6	6	66	106	1,1786	165		
Zunahme per Woche				126	31	28	25	27	27	25	22	24	208	334	1,2381	165		
Zunahme per Woche und Kalb				42	10,33	9,33	8,33	9,00	9.00	8,33	7,33	8,00	69,33	111,33				

C. Kälber,

welche künstlich, mit nicht sterilisirter Milch mit Formalin-Zusatz 1 : 10 000 ernährt, aber schon nach 14 Tagen an den Fleischer verkauft wurden:

Kalb-No. weib-lich	Kalb-No. männ-lich	Geburt 1903 Monat	Geburt 1903 Tag	Gewicht 2 Tage nach der Geburt Kgr.	1. Woche	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	Summa	Kgr. nach 56 Tagen	Gewichtszunahme pro Tag	Gewichtszunahme pCt. nach dem Geburts-Gewicht	Verfütterte Milch Liter	Kgr. Fleisch per 1 Liter Milch
	108—3	X.	23.	48	11	13							24	72	1,7143	50	160	0,1500
	112—3	„	27.	37	10	10							20	57	1,4286	54	159	0,1257
	114—3	„	29.	42	8	11							19	61	1,3571	45	133	0,1428
	119—3	XI.	18.	41	6	7							13	54	0,9285	32	114	0,1140
	125—3	„	26.	39	10	10							20	59	1,4285	51	160	0,1250
Zunahme per Woche				207	45	51							96	303	1,3714	46,37	726	0,1322
Zunahme per Woche und Kalb				41,40	9,00	10,20							19,20	60,60			145	

Tabelle III (Fortsetzung).

D. Kälber,

welche natürlich, als Saugkalb an der Kuh, ohne Formalin, ernährt, aber schon nach 14 Tagen an den Fleischer verkauft wurden:

Kalb-No.		Geburt 1903		Gewicht 2 Tage nach der Geburt	Gewichtszunahme in Kgr., in der									Kgr. nach 56 Tagen	Gewichtszunahme		Verfütterte Milch	Kgr. Fleisch per 1 Liter Milch.
weiblich	männlich	Monat	Tag	Kgr.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	Summa		pro Tag	pCt. nach dem Geburts-Gewicht	Liter	
					Woche													
	133—3	XII.	11.	39	10	8							18	57	1,2857	46		
134—3		„	15.	35	7	7							14	49	1,0000	40		
	136—3	„	17.	33	6	7							13	46	0,9285	39		
	137—3	„	19.	38	8	7							15	53	1,0714	39		
	142—3	„	24.	40	9	8							17	57	1,2143	42		
	144—3	„	26.	40	10	10							20	60	1,4285	50		
Zunahme per Woche				225	50	47							97	322	1,1548	43,11		
Zunahme per Woche und Kalb				37,50	8,33	7,83							16,16	53,66				

Erzh. Oeconomie-Verwaltung Międzyświetz, am 26. Jänner 1904.

P. Mayer m. p. Erzh. Oeconomie-Oberinspector

Läufer m. p. Erzh. Oeconomie-Verwalter.

bei ausschliesslicher Formaldehydmilch-Ernährung durchschnittlich nach 8 Wochen ihr Geburtsgewicht um 151 pCt. vermehrt hatten[1]). Auf je 1 Liter Milch war ein Fleischansatz von 91,6 g erfolgt; die gesammte Milchaufnahme betrug durchschnittlich pro Formaldehyd-Kalb innerhalb von 56 Tagen 645 Liter, während die mit sterilisirter Milch ernährten Kälber in derselben Zeitperiode bloss 535 Liter Milch pro Kopf verbraucht hatten. Das spricht wohl für die geringere Appetitlichkeit der sterilisirten Milch. Ob der auf 1 Liter Formaldehydmilch zu 91,6 g erfolgte relativ geringe Fleischansatz eine zufällige oder regelmässige Erscheinung ist, können erst die fortgesetzten vergleichenden Untersuchungen entscheiden.

Die hier mitgetheilten Zahlenverhältnisse für Formaldehyd-Kälber beziehen sich auf eine Milch, welche Formaldehyd im Verhältniss von 1 : 25000 enthielt. Ich gedenke nunmehr die vergleichenden Versuche auszudehnen auf die für menschliche Säuglinge hauptsächlich in Frage kommende B. f. Milch (1 : 40000), in der Weise, dass auf demselben Gute immer ein neugeborenes Kalb mit nicht sterilisirter, das folgende mit sterilisirter, das Dritte mit B. f. Milch aufgezogen wird, bis die Zahlen gross genug sind, um eine ganz sichere Grundlage für den relativen Nährwerth der B. f. Milch zu bekommen.

1) Um gleich von vornherein alle Missverständnisse auszuschliessen, will ich auch hier noch hervorheben, dass der Formaldehydzusatz den ursprünglichen Nährwerth einer frischen Rohmilch für Säuglinge nie und nimmer erhöhen kann; er soll ihn nur für 3—5 Tage conserviren.

Tabelle IV.

Vergleichende Zusammenstellung
der Gewichtszunahme bei Kälbern nach verschiedener Aufzucht.

Art der Aufzucht	Stück	Kgr. 2 Tage nach der Geburt	Gewichtszunahme in Kgr. in der 1. Woche	2. Woche	3. Woche	4. Woche	5. Woche	6. Woche	7. Woche	8. Woche	per Stück u. Woche	per Stück im Ganzen	Kgr. nach 56 Tagen	Zunahme per Tag	Zunahme in Procenten nach dem Geburtsgewicht
Tab. I. Künstlich, mit sterilisirter Milch aufgezogen (ohne Formalin)	22	36,68	1,91	2,77	3,91	4,77	4,86	5,14	6,18	5,41	4,37	34,95	71,63	0,6242	95,29
„ II. Künstlich, mit nicht sterilisirter Milch aufgezogen (ohne Formalin)	17	32,06	3,94	4,23	5,47	6,00	7,59	7,47	7,45	7,47	6,19	49,53	81,59	0,8842	154,49
„ III. A. Künstlich, mit nicht sterilisirter Milch u. Formalin-Zusatz 1 : 10000 aufgezogen	8	38,75	7,37	7,25	9,50	6.75	6,31	7,44	8,12	7,50	8,44	59,12	97,87	1,0558	151,00
„ B. Natürlich, als Saugkalb aufgezogen (ohne Formalin). .	3	42,00	10,33	9,33	8,33	9,00	9,00	8,33	7,33	8,00	8,66	69,33	111,33	1,2381	165,00
„ C. Künstlich, mit nicht sterilisirter Milch u. Formalin-Zusatz 1 : 10000 ernährt	5	41,40	9,00	10,20	—	—	—	—	—	—	9,60	19,20	(60,60)	1,3714	46,37
„ D. Natürlich, als Saugkalb ernährt (ohne Formalin) .	6	37,50	8,83	7,83	—	—	—	—	—	—	8,08	16,16	(53,66)	1,1548	43,11

Die überraschende Mehrzunahme pro Tag und Stück bei den Kälbern auf Tabelle III sub C im Vergleich zu jenen sub D ist wohl vornehmlich dem Umstande zuzuschreiben, dass die an der Kuh säugenden Kälber meist am 2. Tage Durchfall bekamen, während die künstlich (mit Formalin-Zusatz) ernährten Kälber davon befreit waren.

Erzh. Oeconomie-Verwaltung Międzyświetz, am 29. Jänner 1904.

P. Mayer m. p.
Erzh. Oeconomie-Oberinspector.

Läufer m. p.
Erzh. Oeconomie-Verwalter.

In der Herrschaft Teschen gelangte die stärker concentrirte Formaldehydmilch (1:25000) aus therapeutischen Rücksichten zur Anwendung. Sie erweist sich nämlich als ein äusserst werthvolles Mittel zur Bekämpfung der Kälbersterbe, zumal wenn daneben noch zur Nabelschnurbehandlung äusserlich eine $^1/_2$ promillige Formaldehydlösung benutzt wird.

Zu diesem Thema kann ich zunächst auf folgenden Passus in einer vor 3 Monaten von mir veröffentlichten Arbeit hinweisen, welcher folgendermassen lautet:

„Anfangs October 1903 wurde in Teschen mit Formaldehydmilch-Fütterungsversuchen bei neugeborenen Kälbern begonnen. Auf diese bezieht sich nachstehender Bericht vom 2. November 1903.

Wir bekommen sehr schöne Resultate mit der Verfütterung von Formalinmilch 1 : 10000 (= Formaldehydmilch 1 : 25000) an Kälbern. Auf einem Hofe werden diese Versuche im Grossen durchgeführt: Die Kälber nehmen pro Woche und Stück durchschnittlich 10 kg zu (sonst nur 7—8 kg), fühlen sich sehr wohl und gedeihen wunderbar. In einem Stall hatten wir das „Kälbersterben“, eine schreckliche Kalamität und ungemein schwer wegzubringen; nach 48 Stunden ging jedes Kalb drauf. Mit dem Moment der Verfütterung von Formalinmilch kam kein einziger Fall von „Kälbersterbe“ vor. Die Seuche ist verschwunden!

Es mag vielleicht sein, dass Formalinmilch leichter verdaulich ist. Sie zeigt sehr feines Gerinnsel, während Milch ohne Formalinzusatz in grossen Klumpen gerinnt.“

Im Februar dieses Jahres ist mir dann der nachstehende Bericht von der Teschener Cameraldirection zugegangen:

„Ad Direct. Verord. Z. 925/2 berichtet die gefertigte Verwaltung:

Das Kälbersterben trat im Monate December 1903 im hohen Grade auf. Die Kälber erkrankten am 2. Tage nach der Geburt; der Verlauf der Krankheit war ein acuter, und mussten die Kälber theils nothgeschlachtet, theils nothverkauft werden.

Da stets Diarrhoe dabei auftrat, so wurde diese als die Ursache des Kälbersterbens angesehen; die bekannten Mittel gegen Ruhr und zwar Calomel, Tannoform, Tannalbin etc., wurden angewendet, aber alle ohne Erfolg. Auch das Formalin, wie es damals angewendet wurde, half nicht.

Die eigentliche Ursache der Krankheit konnte nicht eruirt werden; da die Kälber vollkommen ausgebildet zur Welt kamen und gut aussahen, auch sich am 1. und 2. Tag wohlbefanden, so wurde der plötzliche Umschlag zum Hinsiechen nur äusseren Einflüssen zugeschrieben. Aber auch das Ueberstellen der Kühe in einen anderen Stall und eine Aenderung der Fütterung half nicht. Erst als die Gewissheit vorlag, dass eine infectiöse Nabelvenen-Entzündung die Ursache des Hinsterbens sei, und derselben mit Formalin äusserlich und innerlich entgegen gearbeitet wurde, trat eine Besserung ein. Diese Besserung war plötzlich und so auffallend, dass sie nur dem äusserlichen und innerlichen Gebrauche des Formalins zuzuschreiben ist.

Das Formalin ist ein nicht genug schätzbares Mittel bei der Kälberaufzucht.

Zuerst wird bei der Geburt der Standort durch Waschungen mit Formalin-Wasser 1 : 1000[1]) desinficirt, der Nabel des Kalbes mit derselben Mischung gereinigt und der Milch, welche das Kalb erhält, Formalin 1 : 10000 zugesetzt. Eine derartige mehrtägige Behandlung genügt, damit das Kalb gesund bleibt, um dann auch mit gewöhnlicher Milch (ohne Formalin) ernährt zu werden.

Seit dieser Behandlung, mit der am 24. December begonnen wurde, ist das seuchenhafte Kälbersterben verschwunden, nachdem vorher 18 Kälber hintereinander draufgingen.

Dieses günstige Resultat ist nur der Anwendung des Formalins zu-

---

1) Formalinwasser 1 : 1000 = Formaldehydwasser 1 : 2500 = $^2/_5$ pM.

zuschreiben, es trat eine sofortige Besserung ein, welche allgemein anerkannt wird.

Bazanowitz, am 3. Februar 1904.

Erzh. Oekonomieverwaltung Bazanowitz.
H. Ehrler m. p.

Vidi:
Erzh. Oekonomie-Inspection.
P. Mayer m. p.
Oberinspector.

Von Herrn Rösler aus Teschen erhielt ich, neben den hier reproducirten, sehr werthvollen Uebersichtstabellen, noch einen vom 6. Februar 1904 datirten Brief mit folgendem für Sie sicherlich interessanten Inhalt:

„Im Nachtrage zu den Tabellen über Kälberaufzucht, welche wir vor einigen Tagen absandten, möchte ich noch bemerken, dass die ungünstigen Gewichtszunahmen bei der Ernährung mit sterilisirter Milch nicht blos bei der Oekonomie-Verwaltung Miendischwetz constatirt wurden, sondern dass ganz allgemein auf allen Districten über eine geringere Gewichtszunahme jener Kälber, die künstlich und steril aufgezogen wurden, geklagt wurde. Mitunter musste sogar ein Gewichtsverlust im Vergleich zur Vorwoche bei einzelnen Thieren verzeichnet werden. Ferner muss betont werden, dass wir bei der sterilen Aufzucht auch manches Stück verloren haben und Durchfall sehr häufig vorkam[1]). Meiner Ansicht nach, ist der nachtheilige Einfluss der sterilen Aufzucht auch in späterem Alter bemerkbar; derart aufgezogene Thiere erscheinen mir nicht so kräftig entwickelt und nicht so munter, besonders im Alter von 1—2 Jahren fällt dies auf.

Wenn Ew. . . . . . über die Aufzucht mit sterilisirter Milch grösseres statistisches Material wünschen, könnten wir leicht mit demselben dienen, denn bei uns war, bei einem Stand von beinahe 2000 Stück Melkkühen, deren Nachwuchs sich fast nur aus eigener Zucht ergänzt, die sterile Kälberaufzucht allgemein eingeführt, da wir mit dem Baug'schen Verfahren der Tuberculose beizukommen glaubten. Herr Oberinspector Mayer wäre sicher gerne bereit, auch die Aufschreibungen anderen Verwaltungen zur Verfügung zu stellen.

Gestern traf ein Bericht ein von einer zweiten Oekonomie-Verwaltung, welche das Kälbersterben zu bewältigen hatte, und wirklich auch mittelst Formalin die Aufgabe löste.“

Es bedarf wohl keiner weiteren Hinzufügung zu diesen Citaten, um Sie von der grossen Wichtigkeit meiner Formalinmilch-Ernährungsversuche für die Viehzucht zu überzeugen, auch wenn sie nichts Weiteres leisten sollten, als die erfolgreiche Bekämpfung der Kälbersterbe und die Ermöglichung einer Milchconservirung, welche die Nachtheile der pasteurisirten Milch vermeidet.

Da ich einmal beim Citiren bin, so will ich auch noch ein paar Zuschriften Ihnen vorlesen, welche mein Tuberculose-Schutzimpfungsverfahren betreffen.

---

1) cfr. die Angaben aus Sárvár in Anlage A.

Zunächst ein Citat aus dem 7. Heft meiner „Beiträge“ (Dr. Römer), welches die Herrschaft Wolfshagen i. d. Uckermark betrifft, und lautet:

„Im Sommer dieses Jahres 1903 zeigten sich in der im Frühjahr geimpften Jungviehherde Erscheinungen einer schweren Lungenerkrankung, die sich bei der Section als eine Wurmerkrankung (Strongylus micrurus) herausstellte. Die Autopsie von 5 geschlachteten Thieren dieser Herde ergab aber gleichzeitig, dass dieselben absolut frei von Tuberculose waren — ein Ergebniss, das Angesichts der Thatsache, dass bisher in dieser Herde auch junge Rinder kaum jemals sich bei der Schlachtung als tuberculosefrei erwiesen hatten, dem Besitzer und dem anwesenden Thierarzt die Wirksamkeit der Schutzimpfung ad oculos demonstrirte. Auf den anderen Gütern in Mecklenburg, auf denen die Schutzimpfung durchgeführt ist, erfreuen sich alle geimpften Thiere der besten Gesundheit. Der dortige Impfarzt ist jetzt schon von dem grossen Werth des Immunisirungsverfahrens fest überzeugt; denn in früheren Jahren starben nach seinen Erfahrungen, selbst von jungen Rindern, im Verlauf des ersten Lebensjahres in den durchseuchten Stallungen schon $1^{1}/_{2}$ bis 2 pCt. des Gesammtbestandes an Tuberkulose. Demgegenüber lassen die vor 6 bis 8 Monaten schutzgeimpften Rinder nichts von tuberculösen Erscheinungen erkennen.“

Dieser Bericht wird jetzt durch wichtige Angaben des Grafen Schwerin-Wolfshagen, in einem vom 7. Februar d. J. datirten und an Dr. Römer gerichteten Brief, folgendermassen ergänzt:

„Nun ist ein Jahr vergangen, seit die ersten Thiere geimpft worden sind, und da glaube ich mit meinem Bericht nicht länger zögern zu brauchen. Ich habe gestern und vorgestern sämmtliche Thiere hier und in Schlepkow noch einmal genau durchgesehen und kann Ihnen zu meiner Freude berichten, dass sich alle Thiere scheinbar des besten Wohlseins erfreuen. Auch die Gesellschaft, die sich hier Ihnen in so deplorablem Zustande präsentirte, in Folge der auf der Weide aufgenommenen Würmer in die Athmungsorgane, ist wohl auf und gedeiht nach Wunsch. Von all diesen Thieren ist nach Ihrem Hiersein nicht ein einziges mehr eingegangen. Ich muss Ihnen und Herrn Ebeling hier noch meinen ganz besonderen Dank aussprechen, denn Sie haben mir durch die Carboleinspritzung den Satz Jungvieh vom sicheren Tode gerettet. Ich weiss nicht, ob es nur an meinem Auge liegt, ich möchte aber behaupten, dass die vorjährige Aufzucht hier und in Schlepkow, die durchweg geimpft worden ist, sich günstig auszeichnet vor der Aufzucht in Hornshagen, wo ich im vergangenen Jahre noch nicht hatte impfen lassen. Die Thiere sehen auf beiden erstgenannten Gütern glatter und gedeihlicher aus als auf dem letzteren, obgleich der Wirtschaftsleiter in Hornhausen sehr sorgsam mit dem Vieh ist. Weder hier noch in Schlepkow habe ich in dem ganzen Jahre eines der geimpften Thiere husten hören. Dies möchte ich als Zeichen dafür ansprechen, dass sämmtliche geimpften Thiere wirklich weder tuberculös sind, noch Anlage dazu zeigen, es zu werden.

In Folge der günstigen Resultate hier und in Schlepkow habe ich nun auch durch Herrn Ebeling in Hornshagen mit der Impfung beginnen lassen.“

Diesem Citat mag sich die aus Teschen von Herrn Rösler mir zugegangene Notiz vom 6. Februar cr. anschliessen:

„Die Fütterungsversuche mit Milch von hochimmunisirten Kühen bei Kälbern sind bereits im Gange; auch bei Meerschweinchen werden sie Montag begonnen. Vorige Woche musste ein $^1/_2$jähriges immunisirtes Rind, welches ein Bein gebrochen hat, geschlachtet werden. Die sehr gründliche makroskopische und mikroskopische Untersuchung des secirten Thieres konnte weder tuberculöse Veränderungen noch das Vorhandensein von Tuberkelbazillen constatiren, trotzdem das Thier in einer stark verseuchten Herde stand. Ich liess vom anwesenden behördlichen Thierarzt ein ausführliches Protokoll verfassen, welches ich bei den Impf-Acten gut aufbewahre."

Herr Ebeling endlich schreibt am 10. März 1904 aus Woldegk (Mecklenburg-Strelitz): „Meine Impflinge (über 800 Stück) befinden sich im besten Wohlsein, und ich höre oft von den Besitzern, dass diese Thiere sich besonders gut ausnehmen. Ja ein Herr berichtete kürzlich, dass seine Kälber sich nach der Impfung wesentlich munterer gezeigt hätten und das Futter jetzt besser verwertheten, wie vorher. Folgende Thatsache habe ich selbst constatirt: Oeffnet man bei kaltem Wetter plötzlich die Stallthüren und lässt den Thieren die kalte Luft über den Körper ziehen, was ich oft ohne Verständigung mit den Besitzern ausgeführt habe, so kann man beobachten, dass nicht geimpfte Thiere, die mit geimpften zusammenstehen, sofort anfangen zu husten, während unsere Impflinge davon verschont bleiben."

M. H.! Ich bin beim Ende von den Mittheilungen angelangt, welche ich Ihnen heute über Tuberculosebekämpfung, Milchconservirung und Kälberaufzucht machen wollte. Wenn nichts Anderes, so hoffe ich das wenigstens durch meinen Vortrag erreicht zu haben, dass Sie den absprechenden Kritiken schlecht unterrichteter, sogenannter wissenschaftlicher Autoritäten nicht mehr Glauben schenken werden, wenn diese behaupten, dass ich leichtfertig zu Werke gehe mit der Empfehlung und Einführung neuer Ernährungs-, Schutzimpfungs- und Heilmethoden. Sie werden sich jetzt auch manche mir ungünstige Abstimmungen in Vereinen und Congressen daraufhin ansehen, ob da nicht tendenziöse Motive mitspielen, ob nicht ein der Volkswohlfahrt dienen wollender und milde Gaben aus allen Kreisen in Anspruch nehmender Verein die Opferwilligkeit, beispielsweise für die Ernährung der Säuglinge gerade mit sterilisirter Milch, durch mich bedroht sieht; ob nicht dadurch, dass ich die Säuglingsinfection bei der Tuberculosebekämpfung und damit die Milchfrage in den Vordergrund stelle, die Spucknapffanatiker[1] ihre Propaganda in Gefahr sehen; ob weiterhin nicht manche akademische Lehrer fürchten, dass ihre Autorität bei den Schülern in's Wanken kommt, wenn von ihnen zugegeben wird, dass sie von mir noch etwas zulernen können und infolgedessen ihre Collegienhefte einer Revision unterziehen müssen. Auch daran wollen Sie denken, dass es Interessentengruppen geben könnte, denen

1) cfr. I „Auseinandersetzung mit meinen Gegnern" u. s. w.

es nicht erwünscht ist, wenn der unter landwirthschaftlichen Verhältnissen arbeitende Milchproducent, durch die Erhöhung der Transportfähigkeit seiner Milch mit Hilfe eines billigen und leicht zu handhabenden Verfahrens, concurrenzfähiger gemacht wird.

Schwer wird es sein, speciell in der Formaldehydmilch-Angelegenheit, soweit sie für die Ernährung menschlicher Säuglinge Bedeutung bekommen soll, die bestehenden sanitätspolizeilichen Hindernisse zu beseitigen. Wenn ich aber berücksichtige, wie schnell man in Berlin in kurzer Zeit gerade in der Milchfrage die Stellungnahme gewechselt hat zu Gunsten noch wenig erprobter und auf die Dauer als unhaltbar erwiesener Lehrmeinungen, dann müsste es doch wunderbar zugehen, wenn unsere Sanitätspolizei eine durch die Kälberversuche in der Praxis so gut begründete Conservirungsmethode dauernd bekämpfen wollte.

Wie dem aber auch sei: Sie sind durch kein Polizeigesetz gehindert, das Gute zu nehmen und zu erproben, wo Sie es finden.

Anlage A.

Rindertuberculose-Immunisirungsergebnisse und Erfahrungen über Kälberaufzucht in Sárvár (Ungarn).

Bericht

I. über die bei der Schutzimpfung von Rindern gegen Tuberculose nach dem Verfahren von Behring's in der ungarischen Herrschaft Sárvár gemachten Erfahrungen;

II. über die Resultate der Tuberculinprüfungen immunisirter Thiere;

III. über die Entwickelungsverhältnisse der natürlich und künstlich aufgezogenen Kälber auf dem Gute Ujmajor, der Herrschaft Sárvár in den Jahren 1902 und 1903.

Ad I. Alle immunisirten Thiere gedeihen vorzüglich und verbleiben gesund und tuberculosefrei, trotzdem sie mit inficirten Thieren in einem Stalle untergebracht sind, gemeinschaftlich getränkt und gefüttert wurden und während der Weidezeit gemeinschaftliche Weide benutzten.

Den Werth dieser Angaben bekräftigen die Beobachtungen, welche an den der Schutzimpfung vor mehr als $1^1/_2$ Jahre unterzogenen Thieren gemacht werden, ferner die Tuberculinprüfungsresultate an 203 geimpften Thieren, wie auch schliesslich der Umstand, dass von zu Vergleichszwecken in einem Stall aufgestellten nicht geimpften Thieren 9 Stück tuberculös wurden, während die geimpften gesund blieben.

Somit ist nach unseren bisherigen Erfahrungen der Ausspruch berechtigt, dass die der Schutzimpfung unterzogenen Rinder sich als widerstandsfähig erwiesen gegenüber der diese Thiere sonst bedrohenden Stallinfection.

Diese erzielte Widerstandsfähigkeit dürfte in Zukunft um so mehr gesichert erscheinen, da in den letzten Monaten alle Thiere nach der endgültig festgestellten Impfmethode geimpft werden, nämlich dass alle Kälber schon in der 3. bis 4. Woche zur Erstimpfung kommen, die Zweitimpfungen dagegen gegen Ende des 3. Monates mit 5 J. E. durchgeführt werden.

Wir sind ferner in der Lage, v. Behring's Behauptung bekräftigen zu können, dass höher immunisirte Thiere auch gegen experimentelle Infection mit hochgradig virulenten Culturen Widerstandsfähigkeit erlangen. — Es wurden nämlich zu vergleichenden Studien 8 Thiere ungefähr gleichen Alters aufgestellt, und zwar:

1. 4 natürlich aufgezogene, die sowohl bei der klinischen Untersuchung, als auch bei der Tuberculinprüfung als gesund und tuberculose-

frei befunden wurden. Diese 4 Thiere wurden durch mehrere systematisch gesteigerte Impfungen höher immunisirt.

2. 2 Thiere, welche bereits im Alter von 4 Monaten einer zweimaligen schwachen Immunisirung unterzogen waren;

4. 1 Thier, welches ebenfalls im 4. Monate, jedoch nur einer einmaligen schwachen Immunisirung unterzogen war, und schliesslich

4. 1 Controllthier, welches sich sowohl bei der commissionellen klinischen Untersuchung, als auch bei der Tuberculinprüfung als gesund erwiesen hatte.

Mit Ausnahme von 2 höher immunisirten Thieren, welche für spätere Versuche bewahrt blieben, wurden die übrigen 6 Thiere in Gegenwart einer Commission von Thierärzten mit der gleichen Dosis einer hochvirulenten Cultur intravenös inficirt (Vac Tb. 18 B./12. 5. 9. bis 29. 9. 03 — 0,0005 iv.).

Bei den der Infection nach zwei Monaten folgenden Tuberculinprüfungen erhielten wir folgendes Resultat:

1. Ein höher immunisirtes Thier (Prot.-No. 111, Rd.-No. 218) erwies sich sowohl klinisch als nach der Tuberculinprüfung in jeder Beziehung als vollständig gesund.

2. Ein zweites, gleichfalls höher immunisirtes Thier (Prot.-No. 112, Rd.-No. 222) fieberte 4 Stunden lang, jedoch ohne die geringsten klinischen Veränderungen aufzuweisen.

3. Die 2mal schwach immunisirten Thiere (Prot.-No. 168, Rd.-No. 395 und Prot.-No. 169, Rd.-No. 384) fieberten 12 Stunden lang und zeigten auch etwas infiltrirte Drüsen.

4. Das bloss einmal schwach immunisirte Thier (Prot.-No. 170, Rd.-No. 366) reagirte 16 Stunden lang mit Fieber und bekam auffallend empfindliche Infiltration aller oberflächlich nachweisbaren Drüsen.

5. Das nicht vorbehandelte Controlthier, welches schon in der 4. Beobachtungswoche nach der Infection Hals-, Leisten- und sonstige subcutane Drüsen stark infiltrirt zeigte, erwies sich als höchstgradig reagirend, da dessen normale Temperatur von 38,8 anhaltend durch etwa 48 Stunden auf 41,5—41,9 sich steigerte; alle infiltrirten Drüsen waren hochgradig vergrössert und sehr empfindlich; das Thier nahm durch 2—3 Tage kaum etwas Nahrung zu sich, und man musste mit der Möglichkeit eines acut letalen Ausgangs rechnen.

Wie aus diesen Daten unstreitig ersichtlich, bietet die Schutzimpfung einen offenkundigen Widerstand selbst gegen experimentelle Infection mit hochgradig virulenten Culturen. Das weitere Geschick dieser Thiere wird auch fernerhin mit Sorgfalt überwacht werden.

---

ad II. Die zahlenmässigen Tuberculinprüfungsresultate sind bisher folgende:

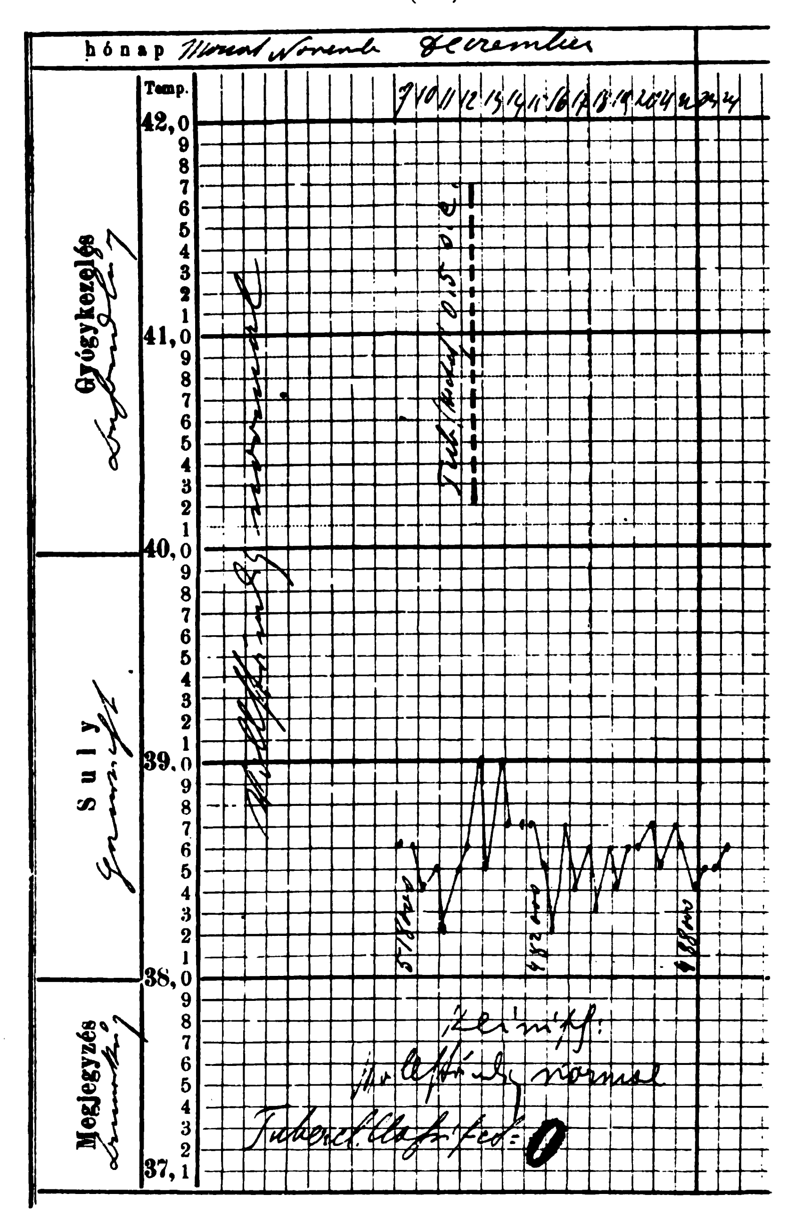
a) Tuberculinprüfungen an vor 12—16 Monaten immunisirten Thieren erfolgten in 45 Fällen.

Bei 36 von diesen Thieren war die Reaction = 0, bei 8 = I, bei 1 Thier = III. Bei diesem letzteren (s. Prt.-No. 39, Rd.-No. 390) war schon zur Zeit der Erstimpfung die Reaction III notirt worden.[1])

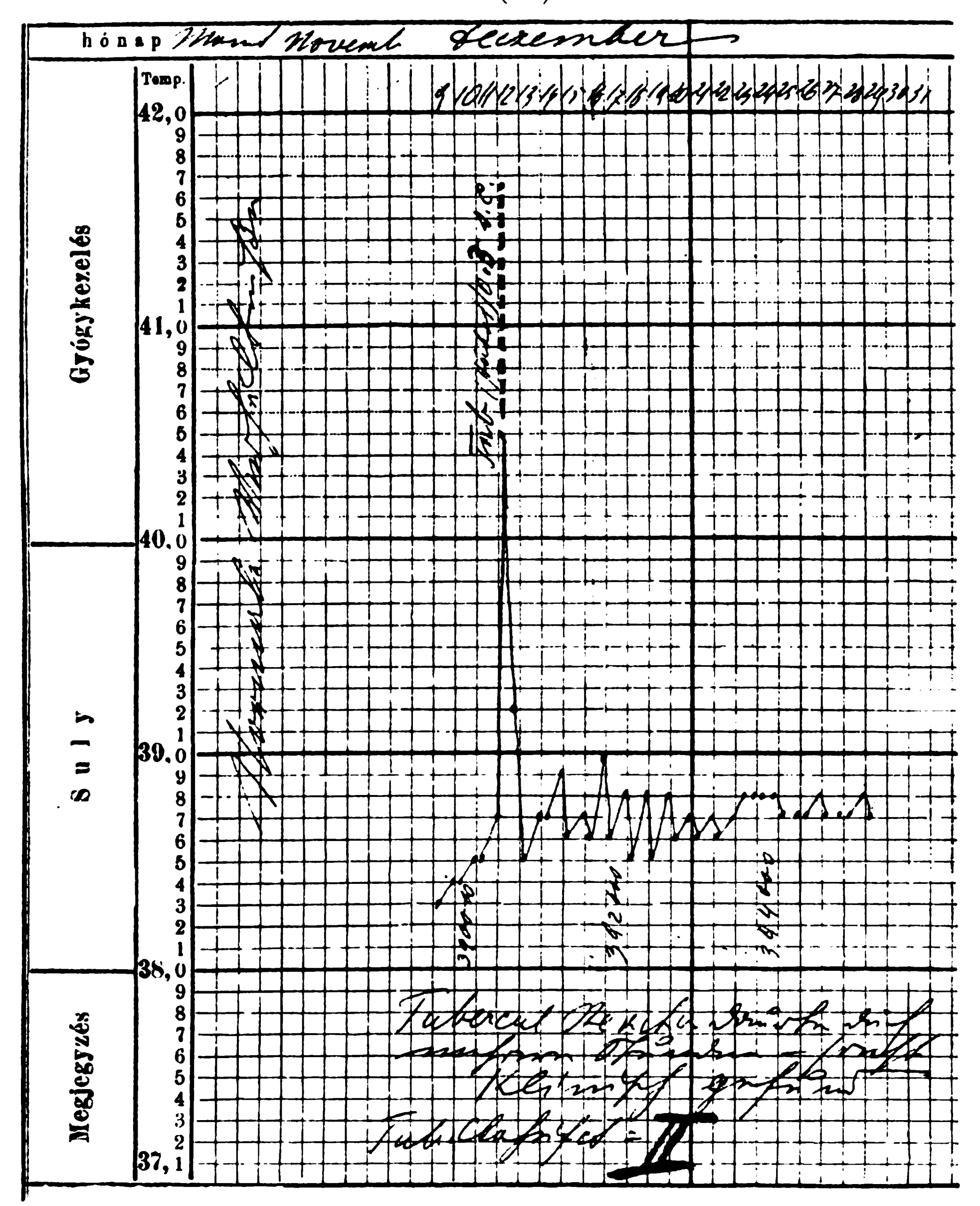
---

1) Wegen der Zeichenerklärung wolle man Anlage B nachsehen.

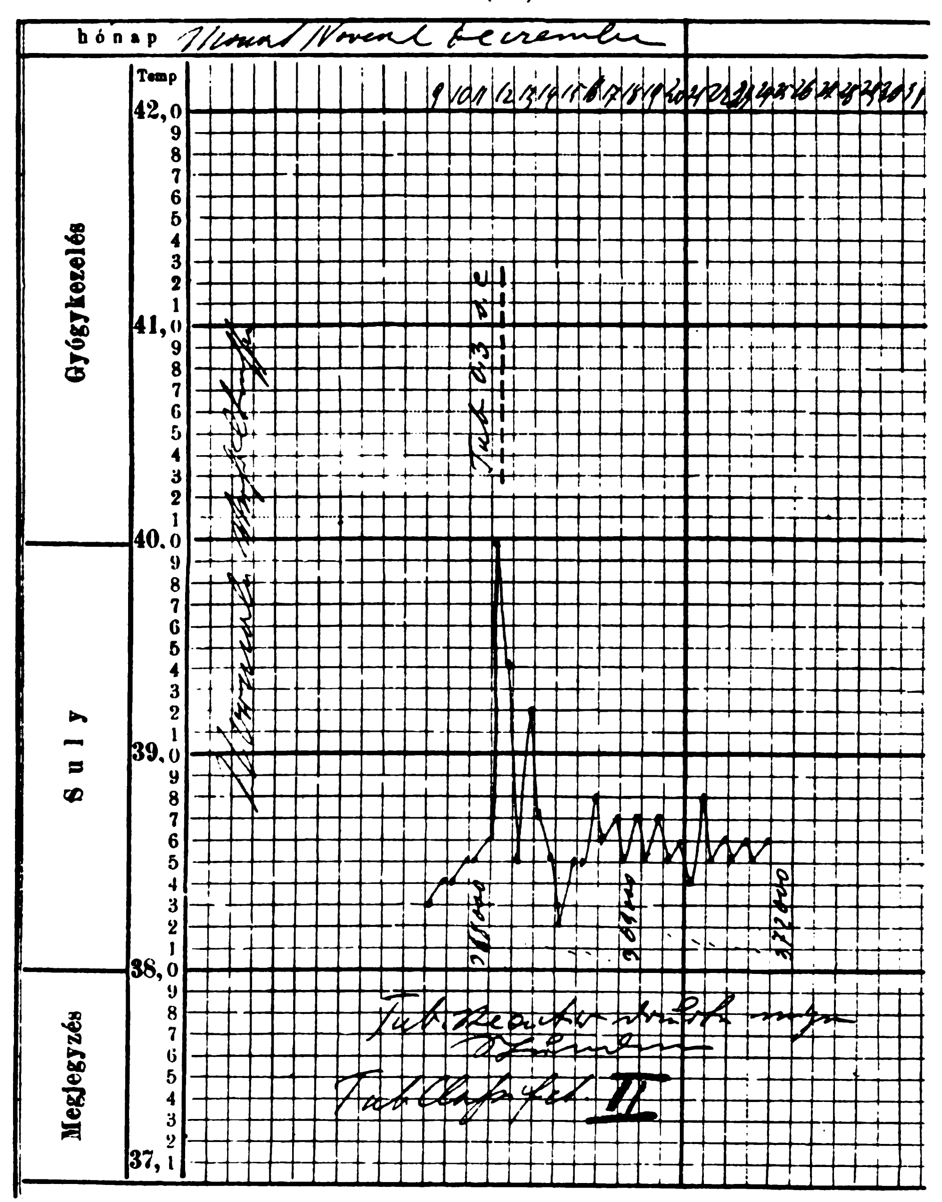
No. 1 (111).


hónap
Temp.
Gyógykezelés
Suly
Megjegyzés
42,0
41,0
40,0
39,0
38,0
37,1

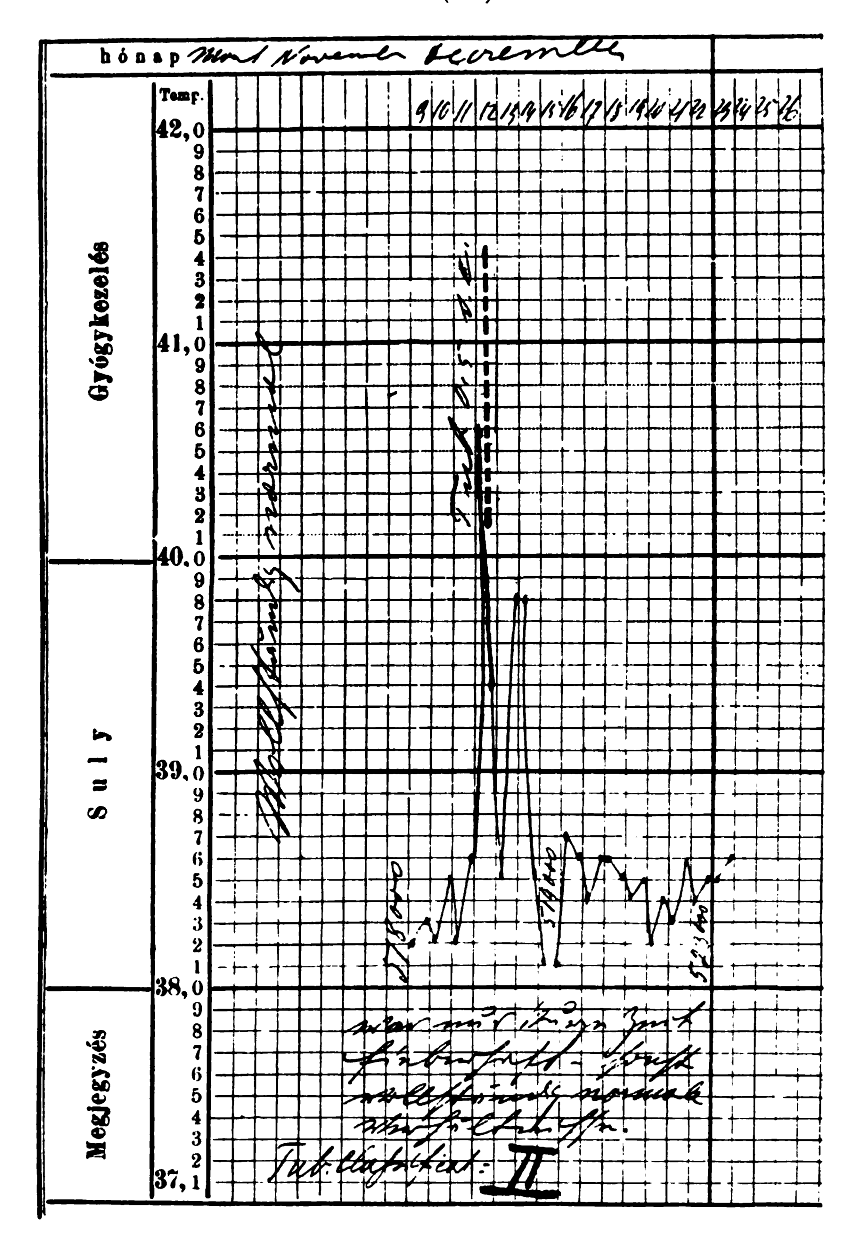
No. 2 (112).


hónap
Temp.
Gyógykezelés
Súly
Megjegyzés
42,0
41,0
40,0
39,0
38,0
37,1

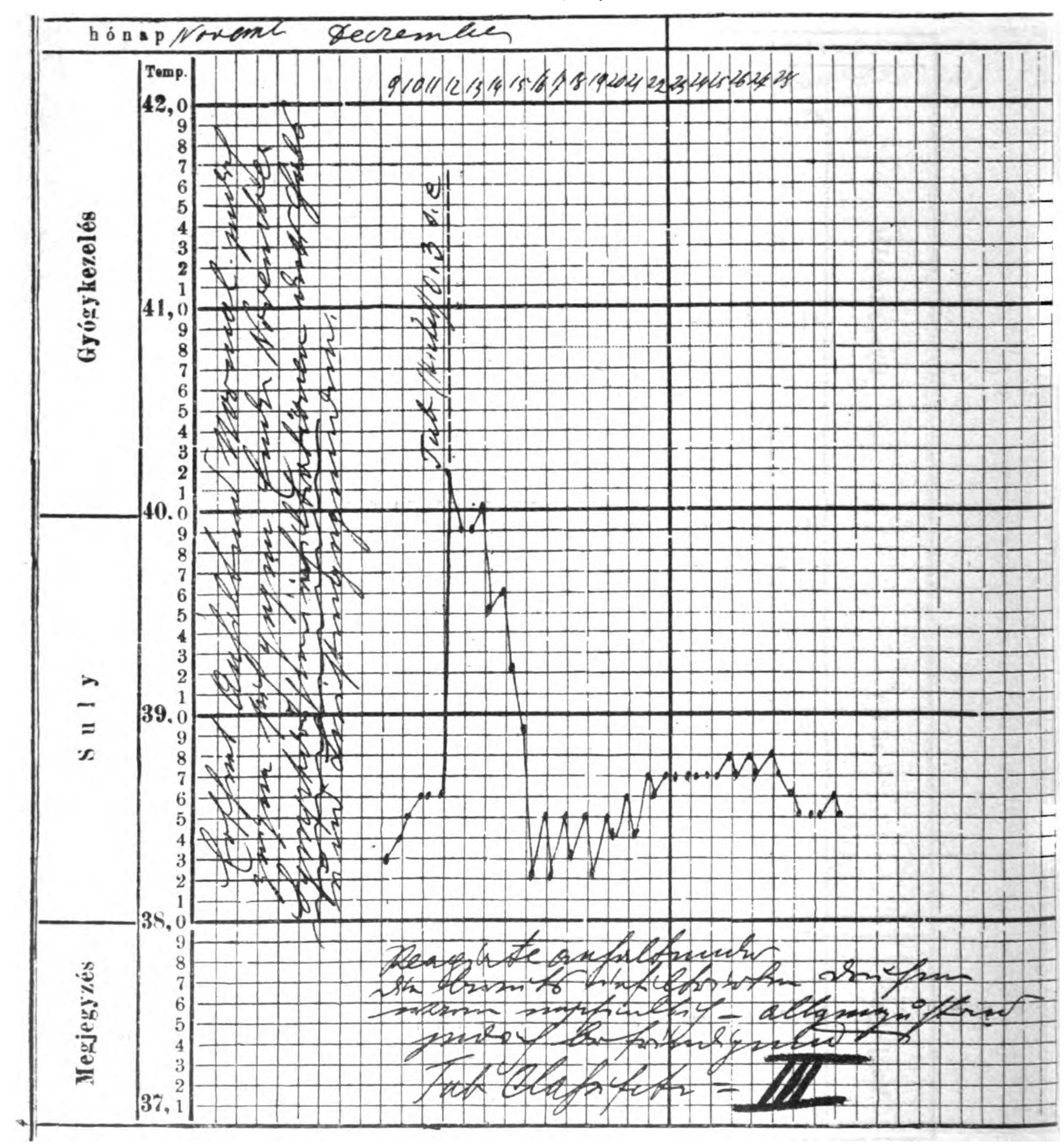
No. 3 (168).


hónap
Temp
42,0
41,0
40.0
39.0
38,0
37,1
Gyógykezelés
Suly
Megjegyzés

No. 3 (169).


hónap
Temp.
42,0
9
8
7
6
5
4
3
2
1
41,0
9
8
7
6
5
4
3
2
1
40,0
9
8
7
6
5
4
3
2
1
39,0
9
8
7
6
5
4
3
2
1
38,0
9
8
7
6
5
4
3
2
37,1
Gyógykezelés
Suly
Megjegyzés
II

No. 4 (170).


hónap
Temp.
Gyógykezelés
Suly
Megjegyzés
42,0
41,0
40.0
39.0
38,0
37,1

No. 5 (Controlrind, nicht immunisirt).

~~hónap~~ Monat Novemb. December

Temp.

42,0 9 8 7 6 5 4 3 2 1
41,0 9 8 7 6 5 4 3 2 1
40,0 9 8 7 6 5 4 3 2 1
39,0 9 8 7 6 5 4 3 2 1
38,0 9 8 7 6 5 4 3 2
37,1

Gyógykezelés

Suly

Megjegyzés

Tub.-Classificat. = III

b) Tuberculinprüfungen im 6.—8. Monat nach der Immunisirungsimpfung wurde in 23 Fällen durchgeführt.

12 mit dem Ergebniss R. = 0, 10 mit R. = I, 1 mit R.= III.

---

ad 3[1]. Erfahrungen über die Entwickelung der Kälber bei natürlicher und bei künstlicher Aufzucht, wobei unter ersterer das Saugen des Kalbes an der Kuh durch 4 Wochen und dann hinterher das Auftränken desselben mit roher Milch durch 4 Wochen; unter letzterer das Auftränken vom dritten Tage nach der Geburt ab mit auf 85° C. (wie lange?) erwärmter und auf 40° C. abgekühlter Milch durch 8—10 Wochen zu verstehen ist.

Resultate der künstlichen Aufzucht:
(begonnen in Ujmajor im April 1902),

bis Ende Juni 1902	geboren 59,	abgesetzt 31,	eingegangen 28	Stück.
„ „ December „	„ 68,	„ 40,	„ 28	„
„ „ Juni 1903	„ 85,	„ 66,	„ 19	„
„ „ December „	„ 49,	„ 45,	„ 4	„
zusammen:	261	„ 182	„ 79	„

Es sind somit 30 pCt. an Darmkrankheiten — hauptsächlich Kälberruhr — eingegangen.

Da im December 1902 sämmtliche Kühe der Tuberculinprüfung unterzogen wurden, wonach die gesunden Kühe von den tuberculösen getrennt in einem anderen Stalle untergebracht worden sind, so wurde mit Berücksichtigung der grossen Sterblichkeit bei der künstlichen Aufzucht beschlossen, die Kälber der gesund befundenen Kühe vom 1. Januar 1903 an natürlich aufzuziehen.

Resultat der natürlichen Aufzucht:

bis Ende Juni 1903	geboren 18,	abgesetzt 14,	eingegangen 4	Stück
(in einem Nachbarhofe)	„ 21,	„ 19,	„ 2	„
zusammen:	39	„ 33	„ 6	„

Es sind somit 15 pCt. der Kälber an Darmkrankheiten (Kälberruhr) eingegangen.

Die künstlich aufgezogenen Kälber haben innerhalb 8 Wochen 47,8 kg oder pro Tag 0,84 kg zugenommen, während die natürlich aufgezogenen Kälber nach 8 Wochen um 62,5 kg oder pro Tag um 1,11 kg zugenommen hatten, freilich ohne vergleichende Berücksichtigung der innerhalb dieser Zeit verbrauchten Milch bei den auf verschiedene Art aufgezogenen Kälbern.

Wenn daher die Kälber während der künstlichen Aufzucht im Allgemeinen gegenüber den natürlich aufgezogenen Kälbern etwas zurückbleiben, und wenn angenommen werden kann, dass die grössere Zunahme an Gewicht bei der natürlichen Aufzucht eines Theils der leichteren und besseren Verdaulichkeit der Milch, andererseits der freien unbeschränkten Aufnahme einer grösseren Menge Milch, besonders während der ersten 4 Wochen, zugeschrieben werden kann, so darf nicht ausser Acht gelassen werden, dass ein halbwegs günstiges Resultat bei der künstlichen Aufzucht nur dann erreicht werden kann, wenn grosse Diät eingehalten wird. —

---

1) Die diesbezüglichen Daten wurden mir vom Herrn Verwalter Carl Marcus, Leiter des Herrschaftsgutes Ujmajor zur Verfügung gestellt.

Die nach der künstlichen Aufzucht abgesetzten Kälber wachsen und gedeihen später ebenso gut, wie die natürlich aufgezogenen, vertragen den Uebergang zur festen trockenen Nahrung besser und holen jene bald ein. —

Erfahrungen über die wirthschaftliche Brauchbarkeit der künstlich aufgezogenen immunisirten Rinder stehen uns wegen der Kürze der Zeit noch nicht zu Gebote; in Anbetracht jedoch ihrer guten Entwicklung ist der beste Erfolg zu erwarten.

Bezüglich der Aufzucht der Kälber mit Formaldehyd-Milch stehen uns noch keine Erfahrungen zur Verfügung. Die Ernährung mit Formaldehyd-Milch wird in Kurzem in einzelnen Höfen in Anwendung gebracht werden.

Sárvár, 4. März 1904.

Dr. Strelinger,
Herrschaftsarzt.

Anlage B.

Leitsätze betreffend Rinderstall-Hygiene, Tuberculosebekämpfung und Säuglingsmilch-Gewinnung.

(Bonner Leitsätze.)

1. Bis zu der endgültigen Entscheidung der Frage, ob meine Rinder-Schutzimpfung sich auch für solche Rinder wirksam erweist, welche der Infection mit dem Tuberculosevirus in durchseuchten Viehbeständen und Stallungen erfahrungsgemäss besonders stark ausgesetzt sind, soll soviel wie möglich Bedacht genommen werden auf eine Verminderung der Infectionsgefahr durch die von Ostertag empfohlene Tuberculosebekämpfung, wonach alle Rinder mit offener Tuberculose aus dem Stall zu beseitigen sind.

2. Milch von Kühen, welche auf Tuberculin positiv reagiren, darf nicht zur Kälberzucht verwerthet werden, (ebensowenig wie zur Ernährung von menschlichen Säuglingen).

3. Wo die Verhältnisse der landwirthschaftlichen Praxis es gestatten, ist die gesonderte Unterbringung der schutzgeimpften Thiere in einem tuberculosereinen Stall zu empfehlen. Bei Stallneubauten ist dringend zu empfehlen, dass an Stelle eines (grossen) Stallgebäudes mehrere kleinere errichtet werden; ausserdem ist darauf zu halten, dass die Thiere nicht mit den Köpfen gegeneinander an einem in der Mitte des Stalles verlaufenden Futtergange, sondern mit den Köpfen gegen die Seitenwände des Stalles aufgestellt werden[1]).

4. Besondere Sorgfalt ist der Reinhaltung der Krippen (Tröge) zuzuwenden. Alle 14 Tage sind dieselben mit heissem Wasser zu füllen und hinterher von dem anhaftenden Schmutz mechanisch zu reinigen. Ebenso sollen die Futtereimer von Zeit zu Zeit mit heissem Wasser ausgespült und gereinigt werden.

5. An die Trinkwasserversorgung der Stallungen sollten grundsätzlich ähnliche Anforderungen gestellt werden, wie sie für die menschlichen Wohnungen jetzt allgemein anerkannt sind.

6. Für die Gesunderhaltung des Jungviehs spielt der Weidegang eine wesentliche Rolle. Für grössere landwirthschaftliche Betriebe dürfte

---

1) Die sub 1 bis 3 aufgeführten prophylaktischen Maassnahmen werden, wie man aus den Berichten der Herren Strelinger, Rösler und Ebeling entnehmen kann, in Sarvár, Teschen und auf Mecklenburgischen Gütern **absichtlich** vernachlässigt, ohne dass bisher dadurch die Impflinge geschädigt worden sind.

sich während der Sommermonate eine in der Marburger Station für Rindertuberculosebekämpfung getroffene Einrichtung empfehlen, welche in der Unterbringung des Jungviehs in einem leicht gebauten, innerhalb grösserer eingefriedigter Weideplätze gelegenen Unterkunftsraume besteht.

7. Die Desinfection inficirter Stallungen hat nach den Vorschriften des Reichsseuchengesetzes[1]) zu erfolgen. Es verdient an dieser Stelle besonders hervorgehoben zu werden, dass durch Formaldehydentwickelung die Unschädlichmachung des Tuberculosevirus in Stallungen auch dann nicht erreicht wird, wenn man über die von Flügge aufgestellten Forderungen für eine wirksame Desinfection mit Hilfe der Breslauer Methode noch hinausgeht. Gelegentlich der mehrfach — durch Theilnehmer an in Marburg abgehaltenen Impfcursen — ausgeführten Formaldehyd-Desinfectionsversuche in dem sehr leicht abzudichtenden Stall des hiesigen Pestlaboratoriums ist durch Nachbehandlung der Desinfectionsobjecte mit Ammoniakwasser festgestellt worden, dass auch sporenhaltiges Milzbrandvirus, und Kokken im Trockenzustande, nicht mit Sicherheit abgetödtet werden.

8. Wichtiger als die Desinfection mit chemischen Mitteln ist die Verhütung der Ansammlung von Infectionsstoffen im Stall, auf den Stallutensilien, im Futter, auf der Körperoberfläche der Rinder, am Körper und an den Kleidern des Stallpersonals. Erziehung des Stallpersonals zur Reinlichkeit unter Zuhilfenahme von warmem bezw. heissem Wasser und Seife; der Gebrauch von Handtüchern und Wischtüchern, welche in kochendem Wasser oder durch trockene Hitze keimfrei gemacht werden, bevor sie in die schmutzige Wäsche kommen; besondere Rücksichtnahme auf die mechanische Entfernung des Nagelschmutzes der melkenden Personen und auf eine rationelle Händepflege — das sind die wichtigsten Maassnahmen zur Verhütung und Beseitigung von Stallinfectionen.

9. Zu den sub 8 genannten Maassnahmen sind noch besondere Reinlichkeitsvorschriften hinzuzufügen, wenn es sich darum handelt, die

---

1) Das Reichsgesetz über die Abwehr und Unterdrückung von Viehseuchen vom $\frac{23.\ \text{VI.}\ 1880}{1.\ \text{V.}\ 1894.}$

Anlage A etc.
Anweisung für das Desinfectionsverfahren bei ansteckenden Krankheiten der Hausthiere.
I. Reinigungs- und Desinfectionsmittel.
§ 2
zählt folgende Desinfectionsmittel auf:
1. Wasser, Wasserdämpfe. Heisses Wasser. Einstündiges Kochen.
2. Seifenwasser.
3. Sodalauge (mindestens 2 kg Soda in 100 l Wasser).
4. Frisch gelöschter (Aetz-) Kalk, Pulver und Kalkmilch (1 : 2 aq. ca. 1 : 20 aq.).
5. Chlorkalkmilch 1 : 3 aq. und 1 : 20 aq.
6. 5proc. Carbollösung.
7. 5proc. Rohkresollösung (Liquor Cresoli saponatus des Arzneibuchs).
8. Steinkohlen- und Holztheer.
9. Feuer.

Für die Unschädlichmachung von Tuberculosevirus in Stallungen ist heisse 2proc. Sodalösung als billiges und zuverlässiges Desinfectionsmittel überall da, wo es sich um eine Oberflächen-Desinfection handelt, am meisten empfehlenswerth. Eine Desinfection der Stall-Luft gehört vorläufig noch immer in das Gebiet der frommen Wünsche.

Kuhmilch möglichst schmutzfrei und keimarm (bis höchstens 400 Keime im Cubikcentimeter) aus dem Euter zu entleeren, und dann bis zur Ueberführung in den transportfähigen Zustand schmutzfrei und keimarm zu erhalten. Solche Maassnahmen sind:

I. Unter der Voraussetzung, dass es sich um die Benutzung der Kuhmilch zur Säuglingsernährung handelt, ist sie in Flaschen mit einem Volumen von 250—500 ccm abzufüllen. Alle Theile der Flasche, einschliesslich des luft- und keimdichten Flaschenverschlusses, müssen der Reinigung leicht zugänglich und im Uebrigen so beschaffen sein, dass sie bei der Hitzesterilisirung keinen Schaden leiden.

II. Zur Gewährleistung einer allen Anforderungen genügenden Reinigung und Sterilisirung der Milchflaschen können folgende Vorschriften empfohlen werden:

a) Die Rückgabe der Flaschen von den Kunden erfolgt im ungereinigten Zustande. In der Flasche werden sich in Folge dessen noch flüssige Milchreste bei der Rückgabe an die Milchproductionsstätte befinden.

b) Die Flaschenreinigung wird in einem leicht rein zu haltenden, gut ventilirten Raum, der auch zur Flaschenfüllung mit Säuglingsmilch dienen kann, vorgenommen. Dieser Raum muss so von den Stallräumen getrennt sein, dass die Stalldünste nicht in ihn hineingelangen können.

c) Zum Zweck der Flaschenreinigung werden folgende Manipulationen vorgenommen:

α) Energische Spülung mit 10proc. warmer Sodalösung.

β) Quarzsandeintreibung mit einem unter Druck stehenden Strom von heissem Wasser.

γ) Kaltspülung.

δ) Sterilisirung im Trockenschrank.

Diese Reinigungs- und Sterilisirungsproceduren nehmen ca. 45 Minuten in Anspruch.

III. Im Stall selbst ist schon bei der Bauanlage auf die Möglichkeit einer leichten und gründlichen Entfernung aller Schmutzstoffe zu achten. Insbesondere muss Sorge getragen werden für:

a) Ableitung der flüssigen Abfallstoffe in Canäle mit ausreichendem Gefäll.

b) Leicht ausführbare staubfreie Abfuhr der festen Abfälle und Schmutzstoffe.

c) Reichliche Versorgung durch Rohrleitung mit hygienisch einwandsfreiem Trinkwasser und mit Zuleitungsröhren für heisses Wasser, welches unter natürlichem Druck aus einem Kochkessel (für Reinigungszwecke) zufliessen kann.

d) Gute Ventilation der hochanzulegenden Stallräume.

e) Breite Zwischengänge (wo mehrere Standreihen für die Rinder in einem Raum vereinigt sind).

f) Derartige Einrichtung jeder einzelnen Standreihe, dass die Kühe nach der Abfütterung zurücktreten und die Excremente dann in eine, mit Gefälle nach dem Abzugscanal versehene, offene Rinne entleeren müssen. (Fallgittereinrichtung.)

g) Wasserdichte Stallbodenanlage.

IV. Torfstreu (statt Strohstreu) zum Trockenhalten der Einzelstände.

10. Eine entscheidende Rolle für die Gewinnung einer einwandsfreien

Rohmilch für die Säuglingsernährung spielt die Sauberkeit des Wartepersonals, der melkenden Personen, der Milchkühe und der Stallutensilien.

I. Abgesehen von der allgemeinen Körperreinlichkeit ist auf eine gesunde Beschaffenheit der Hände bei den melkenden Personen zu achten. Diese haben vor dem Melken einen langen, reingehaltenen Kittel aus weisser Leinwand anzulegen.

II. Die Milchkühe sind am ganzen Körper sauber zu halten. Kuheuter und Schwanz sollen so rein sein, dass man mit weissbehandschuhter Hand darüber fahren kann, ohne dass merkliche Schmutzstoffe und riechende Substanzen daran haften bleiben.[1])

Zum Reinhalten des Kuheuters und der Zitzen empfiehlt sich folgendes Verfahren:

Das stets trocken zu haltende Kuheuter wird vor dem Melken mit einem reinen Flanelllappen abgerieben, welcher mit Schweineschmalz bestrichen ist. Dadurch werden Schmutzbestandtheile und Riechstoffe am besten entfernt. Hinterher erfolgt noch eine Trockenabreibung unter Zuhilfenahme von Weizenkleie.

III. Als Melkgefässe wähle man verzinnte Eisenblechgefässe.

IV. Sieben der Milch durch Aluminium-Nickel-Siebgaze oder Messinggaze, welche nach dem Gebrauch zu reinigen und zu desinficiren ist.

V. Die gesammte Milch aus einer Melkperiode wird hochgepumpt im Flaschenfüllungsraum und dann unter Kühlung mit gleichzeitiger Lüftung in ein Sammelgefäss geleitet. Die Durchlaufszeit für jedes Milchtheilchen beträgt dabei wenige Minuten, wobei die Milch mit einer Temperatur von 4 bis 5 ° C. in das Sammelgefäss gelangen soll.

VI. Aus dem Sammelgefäss soll ohne längere Zwischenzeit mittelst einer Füllmaschine die Flaschenfüllung besorgt werden, so dass die Flaschenmilch anfänglich noch eine Temperatur von 5 bis 7° besitzt. E i n e M i l c h t e m p e r a t u r v o n w e n i g e r a l s 2° b e e i n t r ä c h t i g t s c h o n m e r k l i c h d i e a n t i b a c t e r i e l l w i r k s a m e n M i l c h k ö r p e r u n d i s t d e s w e g e n z u v e r m e i d e n.

11. Wenn die hier aufgezählten milchhygienischen Vorschriften sorgsam innegehalten werden, und wenn den Erfahrungen über eine zweckmässige F ü t t e r u n g der Milchkühe Rechnung getragen wird, dann ist auch o h n e anderweitige Conservirungsmethoden die Rohmilch in vollkommen tadellosem Zustande während eines Zeitraumes von 16 Stunden (in nicht zu heisser Jahreszeit) transportirbar, ohne ihre Geeignetheit als Säuglingsmilch einzubüssen. In Berlin sah ich eine solche Milch mit einem Keimgehalt von nicht mehr als 1000 Keimen pro ccm an die Consumtionsstelle ankommen. Andererseits habe ich schon nach 6stündigem Transport in einer von unsauber gehaltenen Kühen, und ohne besondere Reinlichkeitsmassnahmen, gewonnenen Milch 100 mal bis 1000 mal mehr Keime gezählt; schon alsbald nach der Entleerung aus dem Kuheuter ergiebt die Keimzählung oft Zahlen, die sich zwischen 30 000 bis 100 0000 bewegen.

Die Keimzahlen in ganz frischer Milch liegen bei meinen eigenen

1) Dieses Kriterium für einen hohen Reinlichkeitsgrad habe ich dem Herrn Oekonomierath G r u b (Victoriapark-Berlin) entlehnt.

Kühen zwischen 10 bis 50 bis 200 pro 1 ccm. Diese Milch gerinnt auch bei Zimmertemperatur aufbewahrt erst nach 3—5 Tagen.

Als zulässige Grenzzahl für den Keimgehalt roher Säuglingsmilch zur Zeit ihrer Verabreichung sehe ich vorläufig einen Gehalt von 1000 Keimen in 1 ccm an.

12. Soll eine vorschriftsmässig gewonnene Milch für einen Zeitraum bis zu 3 Tagen transportirbar gemacht werden (wobei mit gerinnungbefördernden Faktoren verschiedener Art während des Transports zu rechnen ist), ohne ihre Verwerthbarkeit zur Säuglingsnahrung im Rohzustande zu verlieren, dann setze man Formaldehyd hinzu im Verhältniss von 1 : 40000 (B. f. Milch).

Folgende Manipulationen sind dabei auszuführen:

I. Herstellung einer Formaldehyd-Stammlösung in Wasser[1]) mit 0,5 pCt. Formaldehydgehalt (durch Zusatz von 1 ccm käuflicher wässriger Formaldehydlösung zu 79 ccm gekochtem Wasser). Diese Stammlösung kann 2 bis 3 Tage lang benutzt werden.

II. Hineingiessen von 50 ccm der 0,5 proc. Stammlösung (= 0,25 g Formaldehyd) in ein leeres verzinntes Eisenblechgefäss, in welchem eine Strichmarke die Füllung bis zu 10 Liter anzeigt.

III. Hineinmelken bis zur Marke.

IV. Sieben, Lüften, Kühlen u. s. w., wie sub 10, IV, V u. VI. (S. 115.)

13. Um die bestehenden sanitätspolizeilichen Bestimmungen über den Milchhandel nicht zu verletzen, haben solche Milchproducenten welche meine B. f. Milch herstellen, sich mir gegenüber verpflichtet, zunächst diese Milch nur an von mir bezeichnete geschlossene Anstalten abzugeben.

14. Wenn behördlicherseits später die B. f. Milch als Handelsmilch freigegeben werden sollte, dann ist die Ausgabe von Licenzen wünschenswerth, aus deren Erträgnissen beamtete, milchhygienisch geschulte Veterinärärzte zu besolden sind, welchen die Aufgabe zufällt, die mit Licenzen ausgestatteten Milchproducenten in dem Sinne zu überwachen, dass sie in allen wesentlichen Punkten nach den vorstehenden Leitsätzen ihren Milchbetrieb durchführen.

15. Die B. f. Milch enthaltenden Gefässe bekommen gesetzlich geschützte Marken, durch welche die Berechtigung zum B. f. Milch-Vertrieb kenntlich gemacht wird.

Ausserdem muss auf den Gefässen unzweideutig der Tag der Milchgewinnung und die Melkperiode verzeichnet sein.

16. Es empfiehlt sich zur Kälberaufzucht, an Stelle der hitzesterilisirten Milch, die B. f. Milch zu wählen, wo man aus irgend einem Grunde die Kälber-Ernährung am Kuheuter oder mit formaldehydfreier frischer Rohmilch nicht durchführen kann. Tuberculöse und tuberculoseverdächtige Kühe sind grundsätzlich auszuschalten bei der Herstellung von B. f. Milch.

17. Wo es sich um die Bekämpfung infectiöser Processe des Verdauungsapparates handelt, ist nach veterinärärztlicher Vorschrift stärkere Formaldehyd-Milch vorübergehend anzuwenden (1 : 25000 bis 1 : 16000).[2])

---

1) Seit einiger Zeit erprobe ich den Ersatz des Wassers durch gesiebte und danach abgekochte Milch für die Herstellung einer Formaldehyd-Stammlösung.

2) Ich bezeichne als „B. f. Milch“ die typische Formaldehydmilch, welche gewonnen wird durch den Zusatz von 1 Theil wässerigem Formaldehyd zu 40000 Theilen Milch im Melkgefäss. Von diesem Typus abweichende Zusätze geben BF-Milch.

18. Zur Bekämpfung der Kälbersterbe ist neben erhöhten Anforderungen an die Körperreinlichkeit und Kleiderreinlichkeit des Personals, an die Stallreinlichkeit und an die Sauberkeit der Stallutensilien, die sachgemässe Nabelversorgung unter·Zuhilfenahme von wässriger $^2/_5$ ‰ Formaldehydlösung, zu befürworten.

19. Eine radicale Rindertuberculosetilgung ist auf dem Wege meiner Schutzimpfungsmethode anzustreben.

20. Nachstehend ist das gegenwärtig geltende Marburger Schema für Rinderschutzimpfungen wiedergegeben.

Schema für die Schutzimpfungen in der landwirthschaftlichen Praxis.

A. Organisation des Schutzimpfungsverfahrens.

Für die Schutzimpfungen, die wir in der Praxis ausführen, benutzen wir ausschliesslich Mich-Tb. in Gestalt unserer seit Jahren studirten Cultur No. 1, welche im Heft 5 und Heft 6 der „Beiträge" in ihren Eigenschaften genau charakterisirt ist. — Die grosse Häufung der Impfstoffbestellungen einerseits, die zahlreichen experimentellen Arbeiten im hiesigen Institut anderseits zwangen uns, von der technischen Arbeit der Impfstoffdarstellung, Abwägung und Versendung die wissenschaftlichen Mitarbeiter am Institut zu entlasten und den Versand des Impfstoffs der hiesigen Firma Dr. Siebert und Dr. Ziegenbein zu übergeben. Die Prüfung des Impfstoffs (auf Reinheit, Virulenz etc.) findet aber nach wie vor in der wissenschaftlichen Abtheilung unseres Instituts statt.

Den abzusendenden Impfstoffdosen wird eine Gebrauchsanweisung beigegeben, welche früher schon in der Zeitschrift für Thiermedicin veröffentlicht ist. Der sachliche Inhalt unserer Instruction für die Handhabung der Rinderimmunisirungen ist von da ab, wo wir unser Jennerisirungsverfahren in die landwirthschaftliche Praxis übertragen haben, unverändert geblieben. Diese Instruction lautet jetzt folgendermaassen:

I. Auswahl der zu impfenden Rinder.

Der Schutzimpfung sind in der Regel nur Thiere ohne äussere Krankheitserscheinungen im Alter von 3 Wochen bis zu 3 Monaten (bei der ersten Impfung) zu unterziehen. Bei gesunden Rindern in diesem Alter bedarf es einer vor der Impfung vorzunehmenden Tuberculinprobe nicht und zwar auch dann nicht, wenn die Thiere einem notorisch tuberculösen Bestand angehören.

II. Numerirung der geimpften Rinder.

Jedes geimpfte Rind wird durch eine laufende Nummer gekennzeichnet. Die Zeichnung hat derart zu erfolgen, dass sie deutlich ist, zu Irrthümern und Verwechselungen keinen Anlass geben kann, und während der ganzen Lebensdauer des betreffenden Thieres erhalten bleibt. (Ohrmarkenverfahren, Tätowirung etc.) Nöthigenfalls ist die Markirung der Nummer zu wiederholen, wenn sie undeutlich geworden ist.

III. Protokollführung.

S. unter „Bedingungen für die Impfstoffabgabe etc.“ Punkt 3.

IV. Technik der Temperaturmessung.

Die Feststellung der Körpertemperatur geschieht mit einem Maximalthermometer, welches vollständig in den After versenkt werden kann. Vor der Einführung des Thermometers sind feste Kothmassen aus dem unteren Mastdarmende zu entfernen.

Um den Hals des am oberen Ende des Thermometers vorhandenen Knopfes befestige man ein ca. 30 cm langes dünnes Band, an dessen anderem Ende eine Klemme (Thermometer-Fixateur) angebracht ist. Nach Einführung des Thermometers setze man diese Klemme auf die Schwanzhaare des Rindes und zwar in der Gegend der Schwanzwurzel auf. Das Thermometer bleibt etwa 4 Minuten liegen. Zum Zweck der Zeitersparniss legt man gleich einer grösseren Zahl von Rindern (etwa 6) die Thermometer hintereinander ein. Nach Einführung des letzten Thermometers pflegt es dann zur Herausnahme des ersten Zeit zu sein, den man nach Ablesen der Temperatur und Herunterschleudern der Quecksilbersäule dem 7. Rind einlegt, worauf man den 2. Thermometer herausnimmt, dem 8. Rind einführt u. s. w. Es gelingt auf diese Weise, die Temperatur von 50 Rindern in $1^1/_2$ bis 2 Stunden einwandsfrei festzustellen.

V. Der Impfstoff.

Der Impfstoff besteht aus lebenden Tuberkelbacillen, welche im Marburger Institut für experimentelle Therapie in ihrer Wirkung auf Rinder genau geprüft sind. Die Tuberkelbacillen sind in Trockenform übergeführt, ohne ihre Lebensfähigkeit eingebüsst zu haben. Diese Trocken-Tuberkelbacillen (Trocken-Tb.) bleiben in geschlossenen Glasröhren während einer Zeitdauer von 30 Tagen in ihrer Wirkung auf Rinder unbeeinträchtigt. Wenn daher eine Glasröhre mit Tb. beispielsweise das Datum „1. VII. 02“ trägt, so kann der Inhalt bis zum 1. VIII. 02 zur Rinderimmunisirung unbedenklich benutzt werden. Nach längerer Zeit als nach 30 Tagen ist der Immunisirungswerth des Inhalts zwar nicht aufgehoben, aber doch soweit verringert, dass die im Folgenden angegebene Dosirung auf ihn nicht mehr Anwendung findet.

VI. Dosirung des Impfstoffs.

Zur Erstimpfung ist anzuwenden je 1 I.-E. pro Kalb; für die Zweitimpfung, welche frühestens 12 Wochen nach der Erstimpfung stattfinden soll, je 5 I.-E. — Die Dosis von 1 I.-E. ist in der Regel in 0,004 Grm. Trocken-Tb., die für die Zweitimpfung anzuwendende Dosis von 5 I.-E. also in 0,02 Grm. Trocken-Tb. enthalten.

Ist in dem Röhrchen die für die Erstimpfung von 20 Rindern erforderliche Quantität vorhanden, so trägt das Glasröhrchen den Vermerk 20 I.-E. (Immunisirungs-Einheiten). Um jederzeit die Gewinnungsweise der zur Versendung gelangten Tb. controliren zu können, trägt jedes Röhrchen ausserdem eine in römischen Zahlen fortlaufende Operationsnummer:

Op.-No. I. 20 I.-E. 1. VII. 02.	Dieses Etikett ist demnach zu lesen: Trocken-Tb., welche in dem Marburger Präparatenverzeichniss die Operationsnummer I haben, enthalten am Tage der Ausgabe, also am 1. VII. 02, 20 I.-E. und behalten diesen Werth bis zum 1. VIII. 02.

Zum Zweck der Einspritzung wird der Impfstoff in frisch aufgekochter und hinterher wieder abgekühlter 1 proc. Kochsalzlösung gleichmässig vertheilt, was nach folgender Vorschrift geschieht.

Der ganze Röhrcheninhalt wird in einer Reibschale mit dem Pistill zunächst in trockenem Zustand zerkleinert und nach Zusatz von 2 bis 3 Ccm. Kochsalzlösung zu einer gleichmässigen Emulsion verrieben. Diese Emulsion wird in einen 50 Ccm. fassenden Messcylinder gegossen. Hierauf werden etwaige in der Reibschale zurückgebliebene Reste der Emulsion von Neuem fein zerrieben, in Kochhalzlösung aufgeschwemmt und in den Messcylinder gegossen. Die Flüssigkeitsmenge im Messcylinder wird dann auf 30 Ccm. aufgefüllt und der gesammte Inhalt des Messcylinders in eine sterilisirte, 100 Ccm. fassende Flasche mit weitem Hals umgegossen. Die Reste der Emulsion in dem Messcylinder werden schliesslich mit 10 Ccm. Kochsalzlösung aufgenommen und den 30 Ccm. Tb.-Emulsion in der Flasche zugefügt. Die Flasche enthält dann den zur Injection fertigen Impfstoff, von welchem 2 Ccm. die für die Erstimpfung eines Rindes anzuwendende Immunisirungsdosis enthalten, wenn in den Röhrchen 20 I.-E. vorhanden waren. Die Dosis für die Zweitimpfung wäre in diesem Fall in 10 Ccm. enthalten.

Ein während des Impfaktes entstehender Bodensatz ist von der Benutzung auszuschalten.

VII. Instrumentenkasten.

Zur Ausführung der Impfungen in der landwirthschaftlichen Praxis empfiehlt sich ein von der Firma W. Holzhauer in Marburg zusammengestellter Instrumentenkasten. Derselbe enthält:

a) 2 Flaschen zu je 100 Ccm. aus gefärbtem Glas für den Impfstoff;
b) 1 Flasche mit Lysol;[1])
c) 1 Flasche mit Spiritus;
d) 1 Erlenmeyer'sches Kölbchen (für 1 proc. Kochsalzlösung);
e) 1 Reibschale mit Pistill;
f) 1 Messcylinder zu 50 Ccm.;
g) 1 Messcylinder zu 10 Ccm.;
h) 1 Schale zur Aufnahme desinficirender Flüssigkeiten;
i) 6 Thermometer mit den zugehörigen Fixateuren und Bändern (Preis 10,50 Mk., pro Stück 1,75 Mk.);
k) 2 Impfspritzen mit je 2 starken Canülen (Preis 11 Mk.);
l) 1 kleine Handwage mit Gewichtssatz;
m) 1 Spiritusbrenner mit Deckel;
n) Sterilisirte Watte;
o) 1 zwischen Deckel und Kasten eingeschalteter Drahtkorb.

1) Zukünftig soll dem Instrumentenkasten noch ein neues, von v. Behring „Sufon" genanntes Desinfektionsmittel, nebst besonderer Gebrauchsanweisung, mitgegeben werden.

Der ganze Kasten ist mit einem Segeltuchüberzuge und einem ledernen Halter versehen. Am Deckel befinden sich 4 verschiebbare Füsse, auf welchen der vom Kasten abgehobene Deckel wie ein Kochtopf aufgerichtet und als Desinfectionsapparat benutzt werden kann. Zu diesem Zweck wird der in dem Kasten befindliche Drahtkorb mit den zu desinficirenden Gefässen und Instrumenten beschickt und in den mit 2proc. Lysollösung zur Hälfte gefüllten Topf eingelassen. Man stellt dann den Spiritusbrenner unter den Topf, zündet ihn an und erhitzt die Desinfectionsflüssigkeit so lange, bis sie eben zu sieden anfängt. Danach wird die Spiritusflamme durch Aufsetzen des beigegebenen Deckels ausgelöscht. — Der Preis des completen Kastens beträgt 85 Mk. Der Kasten kann auch ohne Thermometer und Impfspritzen bezogen werden. Der Preis verringert sich dann auf 63,50 Mk.

VIII. Ausführung der intravenösen Einspritzung.

Zur Ausführung der Schutzimpfung benutzt man am besten eine 5 Ccm. fassende Asbeststempelspritze (sub VII., k.), welche vor dem Gebrauch durch mehrmaliges Ausspritzen mit 2proc. Lysollösung und hierauf durch wiederholtes Nachspülen mit Kochsalz zu reinigen ist. Die auf die Spritze aufgesetzte Canüle ist äusserlich ebenfalls mit Lysollösung abzureiben. Hierauf saugt man eine I.-E. von der fertigen Tb.-Emulsion ein; Luftblasen in der Spritze sind vor der Einspritzung über der sub h., genannten Schale auszublasen, wobei darauf zu achten ist, dass mitausfliessende Tropfen der Emulsion nicht auf den Boden des Stalles, sondern in die Schale fallen. Die mit dem Impfstoff gefüllte Spritze wird bis zu dem Zeitpunkt der Einspritzung auf die schon mehrfach erwähnte Schale gelegt, ebenso die nunmehr von der Spritze abzunehmende Canüle.

Der Impfstoff wird in die linke Vena jugularis eingespritzt. Es empfiehlt sich, die Einspritzung, wenn irgend möglich, an dem Standort des Thieres selbst vorzunehmen, um eine unnöthige Beunruhigung der Rinder zu vermeiden. Nach Abwaschen der linken Halsseite mit 2proc. Lysollösung bringt der Operateur durch Zusammendrücken mit dem Daumen der linken Hand das Blut in der Vena jugularis zum Stehen, was sich durch eine deutliche, wurstförmige, beim Fingerdruck fluctuirende Schwellung bemerkbar macht. Nun nimmt der Operateur die Canüle von der in leicht erreichbarer Nähe bereitgestellten Schale mit der rechten Hand (während seine linke Hand ununterbrochen die Vena jugularis zugedrückt hält) und sticht sie dicht oberhalb des comprimirenden Daumens der linken Hand in einem Winkel von etwa 45° schräg von unten nach oben in die Vene ein. An dem Ausfliessen eines gleichmässigen kräftigen Blutstroms aus dem Lumen der Canüle erkennt man, dass sie sich in der Vene befindet. Tritt kein Blut aus, so ist die Vene noch nicht angestochen. Ohne die Canüle wieder ganz herauszuziehen, sticht man dann von Neuem in die fluctuirende Anschwellung hinein. Sobald das Blut reichlich ausfliesst, hört die linke Hand mit dem Zusammendrücken der Vene auf und hält jetzt die Canüle fest, während die rechte Hand die Spritze von der Schale nimmt, sie auf die Canüle gut schliessend aufsetzt und den Impfstoff langsam und gleichmässig in die Vene hineindrückt. Nach vollständiger Entleerung der Spritze drückt

man mit dem Daumen der linken Hand die Haut an der Einstichstelle zusammen, worauf nach dem Herausziehen der auf der Spritze befestigten Canüle die Blutung in der Regel sofort zum Stehen kommt.

Die Injectionsstelle wird dann mit 2proc. Lysollösung abgerieben, womit der Impfact beendet ist.

Bedingungen für die Impfstoffabgabe zu schematischen Schutzimpfungen von Rindern gegen Tuberculose.

1. Der Impfstoff wird geliefert durch die Firma „Dr. Siebert und Dr. Ziegenbein in Marburg a. d. Lahn.“

2. Seitens dieser Firma wird der Impfstoff abgegeben in Füllungen zu 5 I.-E. und zu 20 J.-E. Der Preis beträgt für die Füllungen zu 5 I.-E. vorläufig 40 Pfennig pro I.-E„ für die Füllungen zu 20 I.-E. vorläufig 25 Pfennig pro I.-E. Die gewünschte Art der Abfüllung ist bei der Bestellung anzugeben.

3. Die Impfstoffempfänger verpflichten sich zur Führung und Einlieferung folgender Protokolle:

a) Temperaturcurventabellen: Die Temperaturmessungen werden registrirt durch Curvenzeichnung.

b) Schema für Sammellisten in umstehender Form (S. 122).

Anweisung für die Führung der Sammellisten: Die Rubrik A lässt der Impfarzt unausgefüllt. Rubrik B enthält die Nummern seiner Impflinge in fortlaufender Reihe. Rubrik C ist nur zutreffendenfalls auszufüllen, die Rubriken sub D dagegen unter allen Umständen. Unter E ist die zutreffende Rubrik durch einen Strich (|) zu kennzeichnen. In Rubrik F IV ist der Grad der auf die Schutzimpfung folgenden Reaction durch die Zeichen: 0 bezw. I, bezw. II, bezw. III zu bezeichnen. Dabei bedeutet:

0 = Ausbleiben jeder Reaction (R = 0),
I = Kurze Fieberreaction,
II = 2—4 Tage anhaltende Fieberreaction,
III = 5—8 Tage anhaltende Reaction, verbunden mit anderweitigen Krankheitserscheinungen (Husten, Gewichtsverlust, Verminderung der Fresslust, Diarrhoe etc.).

In der gleichen Weise ist der Grad der auf eine spätere Tuberculinprüfung folgenden Reaction zu kennzeichnen (Rubrik G). In Rubrik H ist bei den Gewichtsangaben stets das betr. Datum hinzuzufügen.

Die Uebersendung der Sammel-Listen erfolgt, sobald die Messungen von ca. 100 schutzgeimpften Rindern beendet sind.

c) Allgemeiner Bericht: Der allgemeine Bericht über die Art der Unterbringung der schutzgeimpften Rinder, die stallhygienischen Verhältnisse, das bisherige Vorkommen von Perlsucht unter den Rindern der Herde, die frühere Anwendung und den Erfolg anderweitiger Tuberculosetilgungsverfahren etc.

4. Für die technisch einwandsfreie Ausführung der Schutzimpfungen und damit für den ohne Impfschäden erreichbaren Impferfolg haben die Viehbesitzer Sorge zu tragen. Die Firma Dr. Siebert und Dr. Ziegenbein kann dafür eine Verantwortung nicht übernehmen.

A.	B.	C.	D.					E.			F.				G.		H.	I.
			Nationale					Art der Aufzucht			Schutz-Impfungen				Tuberculin-Prüfungen			
			I.	II.		III.	IV.	I.	II.		I.	II.	III.	IV.	I.	II.		
				Stand-Ort des Impflings					künstlich									
				a.	b.				a.	b.								
Laufende Marburger Nummer	Laufende Nummer d. Impfarztes	Zucht-, Herdbuch- oder Markirungs-Nummer	Besitzer	am Tage der Geburt	am Tage der Erstimpfung	Rasse	Geschlecht	Natürlich (Saugkalb)	m. nicht sterilisirter Milch	mit sterilisirter Milch	Operat. No. des Impfstoffes	Dosis in Gramm bezw. ccm	Datum und Art der Impfung	Grad der Reaction	Datum	Grad der Reaction	Gewichtsverhältnisse	Besondere Bemerkungen

Die vorstehenden Bedingungen werden auch jetzt noch auf mehreren grossen Gütern gewissenhaft innegehalten. Für kleinere landwirthschaftliche Betriebe haben wir aber nach mehreren Richtungen erleichterte Abgabebedingungen concediren müssen. Als Beispiel dafür mag der nachstehende Erlass des Grossherzoglich hessischen Ministeriums des Innern vom 16. November 1903 dienen:

Abschrift!

Darmstadt, am 16. November 1903.

Betreffend: **Die Immunisirung des Rindviehs gegen Tuberculose.**

Das Grossherzogliche Ministerium des Innern
Abtheilung für öffentliche Gesundheitspflege.

An die Grossherzoglichen Kreisveterinärämter.

Nachdem auf das Ausschreiben Grossherzoglichen Ministeriums des Innern vom 19. August l. Js. zu No. M. d. J. 26218 Anmeldungen von Landwirthen bereits in grösserer Zahl eingelaufen sind, soll für die Anwendung des Impfverfahrens nach folgenden Grundsätzen verfahren werden:

1. Die Schutzimpfung besteht in der intravenösen Einspritzung einer Immunisirungseinheit Tuberkelkeime (vom Menschen), in steriler physiologischer Kochsalzlösung zerrieben, und in einer 3 Monate später vorzunehmenden intravenösen Einspritzung von fünf Immunisirungseinheiten derselben Keime.

2. Die fraglichen Tuberkelkeime können in Gläschen zu 5 und zu 20 Immunisirungseinheiten bezogen werden.

3. Der Schutzimpfung sind in der Regel nur Thiere ohne äussere Krankheitserscheinungen im Alter von 3 Wochen bis 4 Monaten (bei der ersten Einspritzung) zu unterwerfen. Bei gesunden Rindern in diesem Alter braucht es einer vor der Schutzimpfung vorzunehmenden Tuberculinprobe nicht, und zwar auch dann nicht, wenn die Thiere einem notorisch an Tuberculose verseuchten Bestand angehören.

4. Ausnahmsweise können auch ältere Rinder, und zwar solche im Alter von 4 Monaten bis zu 2 Jahren der Schutzimpfung unterworfen werden, jedoch nur dann, wenn die Thiere vollständig frei von Krankheitserscheinungen sind, und wenn eine vorher vorzunehmende Tuberculinprobe vollständig reactionslos verläuft.

5. Die Impfthiere sind 2 Tage vor und 14 Tage nach der Impfung im Stalle halten.

6. In allen Fällen, in denen die Besitzer mit dem Messen der Mastdarmtemperatur umgehen können, sind dieselben anzuhalten, zwei Tage vor der Impfung je zweimal (Morgens und Abends) und am Morgen des Impftags einmal bei jedem Impfthiere die Temperatur zu messen und zu notiren. Dasselbe hat nach der Impfung noch einmal Abends und dann an den folgenden fünf Tagen je einmal zu geschehen, Zeigen die Thiere nach dieser Zeit noch Temperaturen über 39,2 ° C., so sind die Messungen bei diesen Thieren so lange fortzusetzen, bis die Temperatur bei ihnen auf 39,2 ° C. herabgegangen ist.

7. Bei Thieren, welche bei der ersten Einspritzung das Alter von 4 Monaten nicht überschritten haben, kann von den Temperaturmessungen abgesehen werden, wenn sich derselben Schwierigkeiten entgegenstellen. Bei Thieren jedoch, die bei der ersten Einspritzung das Alter von 4 Monaten überschritten haben, sind die Temperaturmessungen stets in der in Ziffer 6 angegebenen Weise vorzunehmen. Auch bei Impfungen in verseuchten Beständen sollen die beschriebenen Messungen, wenn irgend thunlich, immer vorgenommen werden.

8. Die Impfthiere sind, wenn es ohne besondere Schwierigkeiten geschehen kann, alle 14 Tage auf einer Viehwage zu wiegen.

9. Ueber die erfolgten Temperaturmessungen und Wägungen haben die Besitzer Aufzeichnungen zu machen. Diejenigen über die Messungen wollen Sie nach Ablauf der für diese vorgeschriebenen Zeit, diejenigen über die Wägungen aber nach 3 Monaten einfordern. Das Ergebniss der Temperaturmessungen ist für jeden Impfling in die Ihnen zu diesem Zweck zugehenden Tabellenformulare als Temperaturkurve in doppelter

Ausfertigung einzutragen. Je eine dieser Tabellen ist alsbald an unseren Referenten und an die experimentelle Abtheilung des hygienischen Instituts zu Marburg a. d. Lahn einzusenden.

10. Die geimpften Thiere sind durchweg dauernd zu kennzeichnen. Diejenigen Thiere, an denen Temperaturmessungen und Wägungen vorgenommen werden, sind ausserdem mit einer Nummer zu versehen.

Die Art der Kennzeichnung und Numerirung überlassen wir Ihrer Wahl.

11. Soweit Sie nicht bereits Kenntniss von den erfolgten Anmeldungen zur Impfung haben, wollen Sie sich dieserhalb mit Grossherzoglichem Kreisamt ins Benehmen setzen. Hierauf wollen Sie, sobald Sie sich durch entsprechende Anfrage bei den Besitzern über das Alter und den Gesundheitszustand der zu impfenden Thiere verständigt haben, unserem Referenten Mittheilung über die Zahl derjenigen Thiere machen, welche nach den im Vorhergehenden enthaltenen Bedingungen der Impfung unterzogen werden können. Die Angaben sind für jeden Ort besonders zu machen.

12. Die zur Impfung erforderlichen Impfstoffe und sonstigen Utensilien werden von uns beschafft und Ihnen nebst einer genauen Gebrauchsanweisung geliefert werden.

Wir werden Sorge tragen, dass der erstmalig von Ihnen auszuführenden Impfung unser Referent oder ein anderer von uns Beauftragter beiwohnt.

Folgt Unterschrift.

Anlage C.

Formaldehydmilch.

Als Einleitung zu den folgenden Daten über Formaldehydmilch will ich einen mir am 29. I. 04 aus Amerika zugegangenen Brief abdrucken, für dessen Inhalt ich selbstverständlich die Verantwortlichkeit dem Absender überlassen muss. Vielleicht bietet manchem von unseren Hygienikern die diesjährige amerikanische Weltausstellung Gelegenheit, an Ort und Stelle in St. Louis die Beziehungen zwischen Säuglingsmilch und Kindersterblichkeit genauer zu studiren.

Der Brief lautet, nach Weglassung der Formalien, wörtlich folgendermaassen:

St. Louis, 29. Jan. 1904.

„Für eine Stadt wie St. Louis, die die Milch aus einem Territorium von über 100 engl. Meilen Radius bezieht, im Sommer bei einer Temperatur von nicht selten 90—100° F., wird die Milchpräservation zur Lebensfrage. Unsere Gesetzgebung verbietet jede Form von Präservirung absolut. Man ist im Begriff, diese Gesetze zu revidiren. Im Namen vieler Interessirter erlaube ich mir, Sie zu bitten, uns mitzutheilen, welche Ihrer neueren Publicationen sich auf diese Frage beziehen.

Vielleicht interessirt Sie auch beiliegende Mortalitäts-Statistik. Es sind die officiellen Daten des „City Board of Health“.

Dr. G. Richter.

St. Louis Board of Health.

Mortality of Infants under 5 years, compared to total mortality.

Year	pCt.	Year	pCt.	Year	pCt.
1867	45,0	1880	44,2	1893	29,6
68	49,7	81	42,1	94	27,2
69	54,8	82	44,0	95	25,1
1870	51,7	83	41,8	96	31,5
71	49,0	84	42,1	97	30,3
72	50,4	85	41,3	98	29,2
73	46,9	86	41,5	99	29,9
74	52,7	87	41,4	1900	26,9
75	49,8	88	40,58	01	25,9
76	47,1	89	39,03	02	25,6
77	42,2	1890	37,04	03	?
78	43,9	91	36,6		
79	43,2	92	28,3		

Seit 1889 wurden Borax-Präparate eingeführt, seit 1900—1901 Formaldehyd (1 : 25000). Anfang 1903 wurden alle Präservative verboten, ihr Gebrauch sehr schwer bestraft. Seitdem soll die Kindersterblichkeit wieder um 25 pCt. gestiegen sein. Die Zahlen sind noch nicht veröffentlicht."

Ich enthalte mich aller Schlussfolgerungen aus den vorstehenden Angaben, solange als mir noch nicht weitere authentische Angaben zugegangen sind. Von grossem Interesse ist aber jedenfalls der Umstand, dass in Amerika schon Erfahrungen mit Formaldehydmilch-Ernährung menschlicher Säuglinge gemacht worden sind und dass man dort genau denselben Formaldehydzusatz gewählt hat, den ich als Maximum angegeben habe; denn ein Formalinzusatz im Verhältniss von 1 : 10 000 entspricht genau dem Formaldehydzusatz von 1 : 25 000.

Dass diese Formaldehydconcentration zur Conservirung einer einwandsfrei gewonnenen Milch für die Dauer von 3 Tagen vollkommen ausreicht, wird durch die nachfolgenden beiden Tabellen (S. 127) des Herrn Professor Ficker (im Berliner Hygienischen Institut des Herrn Geheimrath Rubner) bestätigt. Aus Tabelle 1 kann man gleichzeitig auch entnehmen, dass ein Formaldehydzusatz von 1 : 50 000 (= Formalin 1 : 20 000) nur 2 Tage lang Victoria-Milch conservirt hat.[1]

Aus beiden Tabellen geht ferner hervor, dass eine unter gleichen Bedingungen aufbewahrte Rohmilch von derselben Provenienz schon nach weniger als 24 Stunden ihre Geeignetheit zur Säuglingsernährung verloren hat, da während dieses Zeitraums die Keimzahlen schon durchschnittlich um 1 Million herumliegen.

Von grosser Wichtigkeit war es für mich zu erfahren, wie es sich mit einer ohne besondere Reinlichkeitsmaassnahmen gewonnenen Milch verhält, wie sie beispielsweise unter den gewöhnlichen landwirthschaftlichen Verhältnissen aus dem Kuheuter in die Melkgefässe entleert wird und dann in ganz frischem Zustande grosse Keimzahlen aufweist. Eine solche Milch mit dem Formaldehydzusatz von 1 : 25 000 hat Herr Dr. Bolle auf meine Veranlassung an die Charité-Kinderklinik des Herrn Geheimrath Heubner geliefert, und mit solcher Formaldehydmilch ist eine Reihe von Kindern 8 Wochen hindurch mit dem Ergebniss ernährt worden, dass die Bekömmlichkeit der Formaldehydmilch nicht geringer war, wie die mit 60 Pfennigen pro Liter bezahlte Victoriapark-Milch des Herrn Grub, trotzdem die letztere immer aus einer um ca. 12 Stunden späteren Melkperiode herstammte, wie die Bolle'sche Formaldehydmilch.

Dieses Resultat halte ich für sehr günstig in Anbetracht des Umstandes, dass erstens die Formaldehydmilch in Bezug auf ihren Nähr-

1) Das Conservirungsergebniss würde wahrscheinlich günstiger gewesen sein, wenn der Formaldehydzusatz mittelst wässriger Formaldehyd-Stammlösung gemacht worden wäre, statt mittelst einer Formaldehyd-Stammlösung in Milch. Ich habe Herrn Oekonomierath Grub veranlasst, die letztere zu wählen, weil ich die mit dem Zusatz von wässriger Formaldehydlösung verbundene Milchverdünnung vermeiden wollte. Vergleichende Untersuchungen haben jedoch bewiesen, dass die Formaldehydwirkung in der Milch eine Abschwächung erfährt, welche um so mehr zunimmt, je länger die Formaldehydmilch-Stammlösung aufbewahrt wird.



Keimzahlen beim Aufbewahren (Zimmer-Temperatur) von Rohmilch und Formaldehydmilch.

Vorbemerkung: *α* und *β* bedeutet, dass von der betr. Milch je 2 Proben aufbewahrt wurden. Da die Ausgangsmilch bei Beginn des Versuchs annähernd die gleiche Keimzahl in Röhrchen *α* und *β* aufwies, so wurde zu Beginn und meist auch nach 6 Std. nur das *α*-Röhrchen untersucht. *α*- und *β*-Proben unterscheiden sich mithin insofern von einander, als *α* zur Keimzahlbestimmung öfters durchgeschüttelt wurde als *β*.

Tabelle I.

I. Grub-Milch. (Victoriapark.)

Lfd. No.	Datum.	Ermolken.	Im Institut verarbeitet.	Keimzahl-prüfung.	Keimzahl pro 1 ccm				
					Rohmilch.		Formalinmilch.		
					α	*β*	%	*α*	*β*
1.	11. 2. 04	11 Uhr 40 Min.	2 Uhr 30 Min.	Im Anfang (d. i. 2 Uhr 30 Min.)	1 400	1 400	1:10000	1 000	1 000
				nach 6 Std.	1 000	1 000		600	600
				„ 1 Tg	1 643 000	1 695 000		100	400
				„ 2 „	41 300 000	38 500 000		300	500
				„ 3 „	—	136 041 000		—	600
				„ 4 „	—	geronnen		—	100
2.	12. 2. 04	5 Uhr 20 Min. früh	9 Uhr 30 Min.	Im Anfang	1 800	1 800	1:10000	1 200	—
				nach 6 Std.	1 600	1 600		1 000	—
				„ 1 Tg.	127 000	101 000		500	—
				„ 2 „	234 100 000	52 000 000		200	300
				„ 3 „	457 000 000	266 000 000		400	3 400
3.	13. 2. 04	5 Uhr früh	11 Uhr 30 Min.	Im Anfang	1 400	1 400	1:10000	500	500
				nach 7 Std.	1 700	1 700		700	700
				„ 1 Tg.	2 136 000	1 714 000		400	500
				„ 2 „	90 600 000	230 000 000		410	580
4.	16. 2. 04	5 Uhr 20 Min. früh	1 Uhr	Im Anfang	1 770	—	1:10000	840	—
				nach $5^3/_4$ Std.	1 400	—		1 060	—
				„ 1 Tg.	144 000	—		440	—
5.	17. 2. 04	5 Uhr 15 Min.	11 Uhr 45 Min.	Im Anfang	910	—	1:20000	860	—
				nach 6 Std.	598	286		52	390
				„ 1 Tg.	538 000	184 000		208	960
6.	18. 2. 04	5 Uhr 20 Min.	11 Uhr 15 Min.	Im Anfang	6 864	—	1:20000	3 146	—
				nach 6 Std.	1 220	—		860	—
				„ 1 Tg.	1 580 000	2 267 000		800	2 300
				„ 2 „	—	132 812 000		—	7 750

Tabelle II.

II. Bolle-Milch.

Lfd. No.	Datum.	Ermolken.	Im Institut verarbeitet.	Keimzahl-prüfung.	Keimzahl pro 1 ccm				
					Rohmilch.		Formalinmilch.		
					α	*β*	%	*α*	*β*
1.	20. 2. 04	7 Uhr früh	11 Uhr 15 Min.	Im Anfang	300	—	1:10000	800	—
				nach 6 Std.	300	—		900	—
				„ 1 Tg.	10 600	—		800	—
				„ 2 „	2 494 000	—		400	—
2.	3. 3. 04	7 Uhr früh	12 Uhr	Im Anfang	440	—	1:10000	1 090	—
				nach 6 Std.	160	—		140	—
				„ 1 Tg.	13 700	—		10	—
				„ 2 „	11 501 000	—		50	—

werth und ihre Bekömmlichkeit nie mehr leisten kann und soll, als eine frische, einwandsfreie Rohmilch ohne Formaldehyd, und dass zweitens eine Rohmilch von der Beschaffenheit, wie sie hier absichtlich für den Formaldehydzusatz gewählt worden ist, als Säuglingsmilch überhaupt nicht tauglich sein würde, wenn sie Abends gemolken wäre und dann erst am folgenden Tage in der Klinik ankommen würde. Dass auch Herr Bolle Rohmilch mit sehr geringem Keimgehalt liefern kann, beweist die Tabelle II des Herrn Professor Ficker. Eine solche Milch müsste er sich dann aber mit mindestens dem doppelten Preise bezahlen lassen wie die Formaldehydmilch. Dazu kommt nun aber noch der grosse Vorzug der Formaldehydmilch auch vor der besten formaldehydfreien Rohmilch, dass sie bei Temperaturen um 20° herum über 30 Stunden brauchbar bleibt, während aus Tabelle II hervorgeht, dass Rohmilch ohne Formaldehyd dabei schon nach weniger als 24 Stunden als Säuglingsmilch nicht mehr zu verwenden ist. Ich bin fest überzeugt, dass im Sommer dieses Moment zu Gunsten meiner B. f. Milch den Ausschlag geben wird.

Herr Baginsky ist der entgegengesetzten Meinung. In dem officiellen Bericht über die Sitzung vom 17. Februar 1904 in der Berliner medicinischen Gesellschaft, welcher abgedruckt ist in der Berliner klinischen Wochenschrift vom 29. Februar 1904 No. 9, finde ich folgende Bemerkungen des Prof. A. Baginsky über Formaldehydmilch:

„Ich habe Ihnen weiterhin zwei mit Milch besäete Agar-Culturplatten zu demonstriren. — Die Milch ist mit grösster Sauberkeit, nach besonderem Waschen der Euter, Ausspritzung der Zitzen etc. gewonnen. Auf der einen Platte ist dieselbe in einer kleinen Menge direkt, auf der anderen in der gleichen Menge, nach Versetzen und Stehenlassen mit Formalin ausgesäet. — Sie sehen, dass die direkt ausgesäete Milch eine nicht gar grosse Anzahl von Colonien aufweist, aber der Augenschein lehrt, dass die Formalinplatte so dicht mit kleinsten Colonien durchwuchert ist, dass die Platte fast undurchsichtig erscheint. Sie vermögen daraus zu ersehen, dass es mit der Haltbarkeit der Formalinmilch bei einer Mischung von 1 : 5000 — mit solcher ist die Agarplatte besäet — nicht zu weit her ist. Nun denken Sie sich den Genuss dieser rohen Milch für unsere Kinder im Sommer, was soll daraus wohl werden?!"

Wer diese Sätze flüchtig durchliest, muss glauben, dass nicht bloss ich und meine Mitarbeiter, sondern auch Herr Ficker einem groben Irrthum zum Opfer gefallen sind, wenn wir gefunden haben, dass nicht erst ein Formalingehalt von 1 : 5000, sondern schon ein Formalingehalt von 1 : 10000 (= Formaldehyd 1 : 25 000) die Keimvermehrung bedeutend einschränkt.

Man darf aber nicht übersehen, dass Herr Baginski vom „Stehenlassen" der Formaldehydmilch spricht. Wenn Baginsky nun die Controllmilch ganz frisch auf ihren Bacteriengehalt untersucht, die Formaldehydmilch aber erst, nach dem sie mehr oder weniger lange Zett stehen gelassen wurde, und wenn er dann diese heterogenen Versuchsergebnisse zu einer vergleichenden Urtheilsbildung benutzt, dann kommt das auf dasselbe hinaus, wie wenn er ganz frische Bauernmilch und alte Victoriaparkmilch auf Keimgehalt prüfen und die letztere dann für weniger haltbar erklären wollte, weil sie mehr Keime enthält.

Ich denke, alle Welt wird mit mir einig sein, wenn ich sage, dass nach den vorliegenden experimentellen Ergebnissen die Milchverderbniss durch Bakterien ceteris paribus für längere Zeit wird verhütet werden können, wenn die Milch Formaldehyd enthält, als wenn sie formaldehydfrei bleibt, und dass es deswegen leichter gelingen wird, eine brauchbare Säuglingsmilch vom Productionsort in die Häuser der Consumenten zu transportiren, wenn man ihr den von mir empfohlenen und früher schon in Amerika angewendeten Formaldehydzusatz mitgiebt.

Oder sollte Herr Baginsky gar gemeint haben, ich wollte die Formaldehydmilch vom Winter bis zum Sommer stehen lassen und dann erst Säuglingen geben, wenn er sagt: „Sie vermögen daraus zu erschliessen, dass es mit der Haltbarkeit der Formalinmilch bei einer Mischung von 1:5000 nicht zu weit her ist. Nun denken Sie sich den Genuss **dieser** rohen Milch für unsere Kinder im Sommer u. s. w.? [1])

Claude Bernard sagt auf S. 227 seiner „Introduction à l'étude de la médecine expérimentale“: „Il faut surtout être profondément versé dans la science technique, il faut même être maitre dans cette science et être capable d'experimenter par soi-même et de faire mieux que ceux dont on discute les opinions“. Ich zweifle daran, dass Herr A. Baginski im vorliegenden Fall den Anforderungen Cl. Bernard's genügt hat!

---

1) Zur Herstellung von Dauermilch ohne Erhitzung und künstliche Kühlung habe ich ein Konservirungs- und Sterilisirungsverfahren ausgearbeitet, welches auch der Forderung entsprechen wird, wochenlang und monatelang die genuine Milch für Kinder genussfähig zu erhalten. Dieses Verfahren werde ich demnächst als Sufonal-Methode beschreiben.

Für meine B. f.-Milch und für die Formaldehydmilch mit einem Formalingehalt von 1 : 10 000 habe ich aber ausdrücklich die beschränkte Haltbarkeit immer expressis verbis betont.

VI.

Villemin über Tuberculose-Entstehung.

Dass die Tuberculose eine von Individuum zu Individuum durch ein eigenartiges Virus übertragbare Infectionskrankheit ist, wurde allgemeiner bekannt seit 1868[1]), in welchem Jahre Villemin's Tuberculosebuch unter folgendem Titel der Oeffentlichkeit übergeben wurde:

„Etudes sur la Tuberculose.
(Preuves rationelles et expérimentales de sa spécificité et de son inoculabilité.)"

Wie über die wichtigsten Probleme in der Tuberculosefrage Villemin gedacht hat, kann am Besten aus dem Schlusskapitel seines Buches erkannt werden, dessen hauptsächlichsten Inhalt ich hier, in's Deutsche übersetzt, wiedergeben will.

---

1) Aeusserungen von mehr oder weniger bestimmter Art, betreffend die Lungenphthisis als ansteckende Krankheit, finden sich schon bei medicinischen Autoren der vergangenen Jahrhunderte. Ich erwähne nur Morgagni, welcher vor 200 Jahren Folgendes berichtete: (Citirt nach III. Bd., 22. Brief. „Vom Blutspucken" in G. Herrmann's Uebersetzung des Morgagni'schen Buches: „De sedibus morborum".) „Nachdem Valsalva noch in jüngeren Jahren einmal Gefahr lief, schwindsüchtig zu werden, wie es auch in seinem Leben ist beschrieben worden, so hat er meines Erachtens die Körper solcher Leute, welche an dergleichen ansteckenden Krankheiten gestorben waren, nachher weniger untersucht. Ich aber für meine Person (dass ich mich aufrichtig gegen Sie entdecke) habe, da ich noch jung war, solche Leichname mit aller Sorfalt vermieden, und fliehe sie auch noch, da ich schon ein Greis bin. Und zwar that ich es damals deswegen, um mich selbst in Acht zu nehmen, jetzt aber um die studirende Jugend vor Nachtheil zu bewahren. Ich thue dies zwar vielleicht mit mehr Behutsamkeit, als nöthig wäre, allein es ist doch allemal sicherer. Daher hat Valsalva also nicht eben viele solcher Leichname eröffnet, ich aber kaum einen einzigen." Laënnec sagt Folgendes über die Infectiosität der Tuberculose (1830): „Die Lungenschwindsucht hat lange Zeit für contagiös gegolten und gilt auch in den Augen des Volkes, der Magistratspersonen und einiger Aerzte in manchen Ländern, und vorzüglich in den südlichen Theilen Europa's, noch dafür". Laënnec führt auch sich selber als Beispiel für die Inoculirbarkeit tuberculöser Krankheitsproducte an. Er habe eine kirschgrosse tuberculöse Geschwulst am Zeigefinger der linken Hand bekommen, nachdem er sich diesen bei der Untersuchung tuberculös erkrankter Wirbelknochen durch Sägeschnitte geritzt habe („Auscultation médiate" in der Uebersetzung von Meissner, Leipzig 1832. Bd. I S. 510 ff.). Obgleich dieser grosse Forscher bloss die grob anatomische Untersuchung neben der klinischen Beobachtung als Mittel besass zur Identificirung dessen, was als Tuberculose anzusehen ist, hat er es doch schon verstanden, so ziemlich das ganze Gebiet der heute bekannten tuberculösen Infectionen vollständig abzugrenzen.

„Es ist jetzt eine unbestreitbare Thatsache,“ sagt Villemin, „dass die Tuberculose durch Impfung auf Thiere übertragen werden kann. Von jetzt ab muss demnach diese Krankheit den virulenten Krankheiten eingereiht werden, von welchen der Rotz ihr am nächsten steht. Nie habe ich eine grössere Freude empfunden, als nachdem ich diese Entdeckung in einwandsfreier Weise sicher gestellt und damit die durch andere Studien mir nahegelegte Vermuthung der Infectiosität bestätigt hatte. . . .

Ist doch die Phthisis die mörderischste aller Krankheiten. Jedes Lebensalter wird von ihr befallen, unabhängig von den Jahreszeiten, sie ist eine nie zur Ruhe kommende Geissel, welche das Menschengeschlecht ohne Gnade decimirt; ihre Geisselhiebe wirken um so schmerzhafter, da sie die Menschen in ihrer Blüteperiode, im Alter der grössten Kraftentwickelung, mit Vorliebe treffen. Im Alter von 20—25 Jahren wird der zehnte Theil der Bevölkerung allein durch die Tuberculose betroffen, und von den Todesfällen, die zwischen dem 15. und 30. Lebensjahre beobachtet werden, kommt nach Bertillon nahezu die Hälfte auf Rechnung dieser Krankheit. Mehr als 160000 Opfer fordert sie jährlich in Frankreich, täglich durchschnittlich 440.

Was will demgegenüber die Cholera bedeuten?

Und dieser schrecklichen Krankheit stehen wir ganz machtlos gegenüber. Wir dürfen uns keine Illusionen darüber machen, bis jetzt haben wir noch kein Tuberculose-Heilmittel. Jedes Jahr bringt uns neue Heilmittel, aber jedes Jahr wird die Enttäuschung unserer Hoffnungen immer grösser. Indessen, wenn wir hilflos gegenüber der schon manifesten Phthise dastehen, sind wir nun auch hilflos in Bezug auf ihre Verhütung?

Da glaube ich doch meine volle Ueberzeugung aussprechen zu sollen, dass wir in dieser Beziehung sehr viel thun können.

Ausführlich habe ich im ersten Theil meines Buches dargelegt, dass der Organismus nichts erzeugt, was nicht normaler Weise schon in ihm vorhanden ist. Jedes Krankheitssymptom ist nichts weiter als eine physiologische Reaction der Gewebe und Organe. Nicht an sich sind die der Krankheit eigenthümlichen Körperfunctionen pathologisch, sondern nur dadurch, dass sie zu unrichtiger Zeit und am unrichtigen Orte sich einstellen. Die krankhafte wie die normale vitale Reaction kann aber nicht entstehen ohne die Intervention eines Reizes, der sie auslöst.

Im Organismus und durch den Organismus wird nichts geschaffen, ohne dass auf die lebenden Bestandtheile desselben ein Reiz ausgeübt wird, und die den Organismus zusammensetzenden lebenden Elementarorganismen haben immer nur eine Art, sich zu bethätigen.

Wenn wir im Bestande des Gesammtorganismus so eigenartige Dinge vorfinden, wie es die Infectionsstoffe sind, dann kann unmöglich die Existenz derselben vom Organismus selber abgeleitet werden. Die Gewebe des menschlichen Körpers produciren weder lebende noch todte Infectionsstoffe. Man mag sie noch so sehr reizen, und man mag Substanzen welcher Art auch immer als Reize in den thierischen und menschlichen Körper einführen; man mag ihn schwächen, erschöpfen, verstümmeln: eine Aenderung in der Art der Reaction der Elementarorganismen wird nie die Folge davon sein. Die Reactionen der lebenden Körperelemente sind immer specifisch, und sie sind unveränderlich. Man

kann den Grad ihrer specifischen Thätigkeit willkürlich abstufen, man kann ihre Thätigkeit unterdrücken, aber die Thätigkeitsäusserung bleibt qualitativ immer dieselbe. Ein Infectionsstoff, ein Virus kann daher nie zurückgeführt werden auf eine Lebensäusserung der Körperelemente des Menschen und der Thiere.

Und trotzdem, wenn man von einem Individuum auf ein anderes einen Tropfen von dem Eiter einer Pockenpustel oder eines syphilitischen Schankers, ebenso wenn man ein Partikelchen einer tuberculösen Substanz überträgt, so entsteht in dem geimpften Individuum eine Anzahl von Läsionen, zerstreut über den ganzen Körper, und zwar ähnlich denjenigen, die in dem Individuum zu finden sind, welches die Impfmaterie geliefert hat. Der Infectionsstoff vervielfacht sich. Soll man nun entgegen den Grundsätzen der Physiologie annehmen, dass der inficirte Organismus selber die Vermehrung des Infectionsstoffes bewirkt hat? Wenn ein Paar Trichinen in den Darm gelangt sind, und wenn sie hinterher sich zu Myriaden in den Muskeln finden, ist es dann der Organismus, der sie erzeugt hat? . . . .

Ich bin nicht der erste, der die Infectionsstoffe contagiöser Krankheiten den makroskopisch sichtbaren Parasiten an die Seite stellt, ich möchte aber darauf aufmerksam machen, wie grosse Bedeutung ihre Vergleichung mit den Parasiten hat.

Stellen wir zunächst einmal den Unterschied fest zwischen dem Virus und der accidentellen Substanz, der es anhaftet, welche Substanz ihrerseits im inficirten Organismus durch den auf das Virus zurückzuführenden Reiz entstanden ist. Der Pockeninfectionsstoff ist im Eiter der Pockenpustel entstanden. Aber der Pockeneiter ist nicht das Virus. Er ist entstanden unter der Einwirkung des Pockenvirus auf den Organismus. Der Eiter ist ein Product des Organismus selber. Er entsteht auf dem durchaus physiologischen Wege der Zellenthätigkeit, und zwar durch die allerverschiedensten Reize. Das Virus dagegen ist ein heterogener Körper, der die Eiterpustel in ähnlicher Weise entstehen lässt, wie es beispielsweise auch der Tartarus stibiatus thut. Ein ähnliches Verhältniss haben wir beim syphilitischen Schanker, bei der Tuberkelbildung und bei anderen infectiösen Neubildungen zu constatiren. Sie sind Folgeerscheinungen eines Virus, sie sind aber an sich nicht virulent. Wir müssen aufhören, die anatomischen Läsionen in virulenten Krankheiten zu confundiren mit dem Virus, welches die Läsionen hervorruft.

Der Tuberkel ist ebenso verschieden vom tuberculösen Virus, wie die durch den Strongylus des Schafes erzeugte Granulationsgeschwulst verschieden ist von dem Strongylus selber und seiner Larvenform, die man im Innern der Geschwulst vorfindet. . . .

Wie die makroskopisch sichtbaren Parasiten, so vermehren sich auch die in den Organismus eingeführten Virusarten ausserordentlich schnell, und diese Eigenthümlichkeit hat man mit Recht mit den Fermentationsprocessen verglichen, was dazu führte, dass man die virulenten Krankheiten auch als zymotische bezeichnete. Nun, die bewundernswerthen Arbeiten Pasteur's haben ganz einwandsfrei bewiesen, dass die chemischen Umwandlungen, Spaltungen, Reductionen, Oxydationen u. s. w., die man bei der Fermentation beobachtet, das Resultat der Thätigkeit parasitärer Organismen sind, welche je nach dem fermentationsfähigen Medium

von verschiedener Art sind. Ohne es zu ahnen, haben die Autoren, welche die Virusarten den Fermenten an die Seite stellten, sie gleichzeitig mit den Parasiten in eine Reihe gestellt.

Alle Parasiten, die grössten wie die kleinsten, besitzen die bemerkenswerthe Eigenthümlichkeit, dass sie nur lebensfähig oder wenigstens nur reproductionsfähig sind in einem ganz bestimmten Milieu, dessen Zusammensetzung nur wenig sich zu verändern braucht, um es ungeeignet für einen Parasiten zu machen. Der Floh des Menschen mag den Hund nicht, der des Menschen mag die Vögel nicht u. s. w. Die Krätzmilbe vieler Thiere ruft keine Krätze beim Menschen hervor. Der Strongylus gehört den Schafen besonders an. Das Ferment der Essigsäure wächst nicht im Wein, die alkoholerzeugende Hefe braucht zuckerartige Substanzen, um sich zu vermehren etc. Und ebenso sind, wie ich früher schon genauer ausführte (XIV. Kap), die virulenten Krankheiten auf einen mehr oder weniger engen Kreis von thierischen Lebewesen beschränkt. Auch hierin gleichen also die verschiedenen Virusarten den Parasiten.

Eine andere Analogie ist darin zu finden, dass die individuelle Empfänglichkeit für ein Virus sehr verschieden sein kann. Es giebt Leute, die sich darüber wundern, und die, wegen der thatsächlich zu constatirenden Abhängigkeit einer Krankheit von einer besonderen Disposition, die Entstehungsbedingungen für die Krankheit ganz von der Individualität abhängig machen möchten. Das war und ist jetzt noch eine der Hauptursachen für das Widerstreben, mit welchem die Lehre von der Contagiosität virulenter Krankheiten aufgenommen wird. Aber sehen wir denn nicht alltäglich dasselbe in Bezug auf die makroskopisch sichtbaren Parasiten?

Manche Kinder können selbst mit der grössten Sorgfalt nicht von Ungeziefer freigehalten werden, andere scheinen ganz gefeit dagegen zu sein. Nach Moquin-Tandon ist die Filzlaus ein Specialparasit der weissen Rasse. Die Intestinalparasiten verhalten sich ebenso verschieden. Unter ganz gleichen Lebensbedingungen werden manche Kinder auf's Aeusserste von Entozoën belästigt und bekommen sie trotz wiederholter Anwendung von Anthelminticis immer wieder, während Andere ganz verschont bleiben.

Hat man doch sogar eine Krätz-Constitution beschrieben!

Eine grosse Rolle spielt das Lebensalter sowohl in Bezug auf die Empfänglichkeit für grosse Parasiten wie für die mikroskopischen. Flöhe und Eingeweidewürmer kommen vornehmlich bei Kindern vor. Spulwürmer gehören speciell dem Alter von 3—10 Jahren an. Die Krätze kommt namentlich dem vorgeschrittenen jugendlichen Alter zu. Kälber haben oft einen der Strongylusart zugehörigen Lungenparasiten, den man bei ausgewachsenen Rindern nicht findet.

So sehen wir auch Masern, Scharlach und bis zum gewissen Grade die Pocken, vorzüglich in jugendlichem Alter auftreten, die Tuberculose hauptsächlich im Alter von 15—35 Jahren und ebenso den Abdominaltyphus. Fast alle Infectionskrankheiten nehmen an Häufigkeit ab in hohen Lebensjahren.

Ich will aber jetzt auf weitere Analogien nicht eingehen und statt dessen eine der wichtigsten Fragen in der Pathogenese der Krankheiten zum Gegenstand der Besprechung machen.

Zwei Entstehungsweisen der virulenten Krankheiten werden in der medicinischen Wissenschaft discutirt: 1. Die Contagion und 2. die Spontanentstehung.

Manche Autoren wollen die eine oder die andere Entstehungsweise ausschliesslich gelten lassen, andere verschanzen sich hinter einem vorsichtigen Eklekticismus...

Wenn der Ausbruch einer virulenten Krankheit auf keine Weise in Zusammenhang gebracht werden kann mit der Uebertragung von einem kranken Individuum auf ein gesundes, dann spricht man gewöhnlich von einer Spontanentstehung. Das ist entschieden voreilig geurtheilt.

Lange Zeit hat man an die Spontanentstehung der Eingeweidewürmer und der Parasiten aller Art geglaubt. Erst in moderner Zeit weiss man, dass jeder lebende Keim aus einem früher existirenden abzuleiten ist. Herr Devergie lehrt in seinem Buch über Hautkrankheiten noch immer (1857), dass die Phthiriasis eine spontan entstehende Krankheit ist, einfach aus dem Grunde, weil eine Contagion oft nicht augenfällig ist.... Herr Devergie kennt auch für die Krätze eine Spontanentstehung. Aber er steht jetzt wohl isolirt da mit dieser Auffassung.

Wer die Spontanentstehung virulenter Krankheiten annimmt, der muss mit der Möglichkeit rechnen, dass der Organismus von selbst, proprio motu, Virusarten erzeugen kann. Aber ich habe schon betont, kein Gewebe, kein Elementarorganismus tritt in Thätigkeit, ohne Intervention eines von aussen stammenden Reizes, und wenn in Folge irgend eines Reizes ein lebender Theil thätig wird, dann kann er ebensowenig ein Virus erzeugen, wie es einem Muskel unmöglich ist, Speichel zu erzeugen, oder einer Schweissdrüse, Galle zu produciren, einer Nervenfaser, sich zusammenzuziehen, u. s. w. Das Virus verdankt seinen Ursprung sich selber. Der thierische und menschliche Organismus ist nur das Substrat oder der Nährboden für die Reproduction des Virus. Jedes Virus muss zu irgend einer Zeit von aussen in den Organismus hineingelangt sein.

Die Hundswuth wird zu Gunsten der Spontanentstehung virulenter Krankheiten citirt. Dass die meisten Hundswuthfälle nachgewiesener Maassen durch Uebertragung entstehen, wird zugegeben. Aber auch für die sogenannten spontanen Hundswuthfälle kann ich weiter nichts zugestehen, als dass sie auf anderen Infectionswegen entstehen als auf dem gewöhnlichen (nämlich von Bisswunden aus), und dass wir von diesen anderen Wegen keine Kenntniss haben. Aber die Annahme, dass ein Hund das Virus erzeugen könnte, wie er das Sperma erzeugt, ist eine ganz willkürliche Hypothese, welche durch nichts in der Welt gerechtfertigt ist, man müsste denn eines Tages eine Rabiesdrüse entdecken, die der Giftdrüse der Kröte an die Seite zu stellen wäre.

Auch die Tuberculose entsteht nicht spontan im menschlichen Organismus. Weder schwächende Momente noch ermüdende, weder Frost noch Hitze können sie erzeugen. Zu ihrer Entstehung ist ein von aussen stammender Keim erforderlich, und ihre Uebertragbarkeit ist ein sicherer Beweis dafür, dass dieser Keim vermehrungsfähig ist in den Organen des Menschen und gewisser Thiere.

Unter den Entstehungsbedingungen ist die wichtigste das dichte Zusammenleben der Menschen, ein Factor, der auch für viele andere

Infectionskrankheiten eine grosse Rolle spielt. Nun hat man gesagt, wenn die Phthisis übertragbar wäre, dann müsste fast jeder Mensch ihr erliegen, während doch sehr viele Personen täglich mit Phthisikern zusammen sind, ohne tuberculös zu werden. Das gilt aber für alle contagiösen Krankheiten. Wenn diese Art zu urtheilen richtig wäre, dann hätte die erste Pestepidemie schon das Menschengeschlecht vertilgen müssen.

Es giebt keine ungünstigere Betrachtungsweise für das Studium der Verbreitung einer Krankheit, wie diejenige, welche ausgeht von Endemien in grossen Städten. Die tägliche Berührung, welche unter den einzelnen Individuen einer grossen Stadt nicht zu vermeiden ist, macht es oft ganz unmöglich, die Infectionsquelle zu entdecken. An vielen Stellen gleichzeitig treten Krankheitsfälle auf und scheinen dann zufällig und zusammenhanglos zu sein.

Namentlich die Hospitalpraxis macht die Aufdeckung der ätiologischen Verknüpfung unentwirrbar. Man weiss, dass nirgends besser die Uebertragbarkeit des Abdominaltyphus zu Tage tritt als in kleinen Dörfern, in welchen von Familie zu Familie die Spuren des erst eingeschleppten Falles verfolgt werden können. So hat man denn behauptet, der Typhus sei contagiös auf dem Lande, aber nicht in grösseren Städten, vor allem nicht in Paris. Da ist es nun sehr bemerkenswerth, dass die Landärzte steif und fest auch an die Contagiosität der Phthisis glauben. Ihre Beobachtungen und Urtheile bleiben aber unbeachtet, denn das Schwergewicht wissenschaftlicher Forschung ist gelegen in den grossen Städten, besonders in unserer Hauptstadt.

Ein lehrreiches Experiment möchte ich noch anführen, welches Leblanc in Bezug auf die Rotzkrankheit angestellt hat. Er brachte den Kopf eines rotzkranken Pferdes zusammen mit dem eines gesunden in einen Sack und zwang das letztere während einer Zeit von 8 Stunden die Exhalationen des kranken einzuathmen. Er wiederholte dieses Experiment mit noch 7 anderen Pferden. Keines dieser Thiere bekam Rotz. Aber man bringe ein rotzkrankes Pferd in einem geschlossenen Stall zusammen mit gesunden Pferden, und nach genügend langer Zeit wird zweifellos die Rotzkrankheit auf diese übertragen sein. Sieht das nicht aus, als ob in einem geschlossenen warmen Raume das Virus mit der Zeit eine grössere Infectionsenergie bekommt?

Vom Stundpunkt der Prophylaxis aus hat man für die Verbreitung der virulenten Krankheiten zwei verschiedene Factoren zu berücksichtigen:

1. Die Existenz des Virus, seine Anhäufung und Infectionsenergie,
2. die Empfänglichkeit des gefährdeten Individuums.

Beiden Factoren muss der Hygieniker Rechnung tragen.

Allgemein bekannt ist der Einfluss der individuellen Empfänglichkeit. Man weiss, wieviel eine geordnete Lebensweise in Zeiten der Cholera bedeutet, und welche schlimmen Folgen die Unmässigkeit hat. Seit langer Zeit schon haben die Veterinärärzte darauf aufmerksam gemacht, dass schlechte Ernährung, Ueberfütterung, Ersatz des Hafers durch Heu, übermässige Anstrengung, die Entstehung des Rotzes der Pferde begünstigen. So ist auch kein Zweifel, dass zur Entstehung der Tuberculose ähnliche Umstände dadurch beitragen, dass sie mehr oder weniger die Wachsthumsbedingungen des Tuberculosekeims befördern.

Das sind aber Gelegenheitsursachen, welche an sich nicht genügen, um die Krankheit zu erzeugen, wenn nicht die specifische Krankheitsursache gleichzeitig gegeben ist.

Wir dürfen nichts vernachlässigen, was die organische Widerstandsfähigkeit zu vermehren geeignet ist, ebenso sehr müssen wir aber auch Alles aufbieten im Kampf gegen den krankmachenden Keim, welchem auch der widerstandsfähigste Organismus unter Umständen unterliegt, wie sorgfältig auch die Pflege sein mag, die man ihm angedeihen lässt."

Villemin geht nun über zur Besprechung der prophylaktischen Maassnahmen durch Verbesserung der Licht- und Luftverhältnisse der Wohnungen und durch Benutzung tuberculosefreier, namentlich hochgelegener Orte zum Aufenthalt für schwindsuchtbedrohte Menschen.

Er macht auf die Gefahr der passageren Schlafstellen in grossen Städten aufmerksam, betont die Ohnmacht aller therapeutischen Medicamente, um mit folgenden Worten zu schliessen:

„Müssen wir glauben, dass wir für immer hülflos gegenüber dem Tuberculosevirus sein werden? Werden wir für immer dem Phthisiker nichts anderes zurufen können, als Dante's Worte: Lasciate ogni speranza?

Jetzt, wo wir die Natur des Tuberculosevirus soweit kennen, um willkürlich die Tuberculose bei Thieren erzeugen zu können, eröffnet sich da nicht ein Horizont voll von tröstlichen Hoffnungen? Sollten Heilversuche am Thier nicht eher zu einem positiven therapeutischen Resultat führen, als wenn wir auf den directen Heilversuch am Menschen angewiesen sind? Wir machen die Pocken unschädlich durch die Vaccination, durch welche wir willkürlich eine Immunität erzeugen. Ist die Hoffnung auf eine antituberculöse Therapie von vornherein aufzugeben?"

Was die experimentellen Untersuchungen Villemin's über die Aetiologie der Tuberculose und über die krankmachende Wirkung tuberculöser Substanz bei verschiedenen Thierarten betrifft, so sind dieselben ausserordentlich zahlreich und von einer solchen Exactheit, dass sie noch heute als mustergültig betrachtet werden können.

Als Versuchsthiere zur experimentellen Erzeugung der Tuberculose benutzte Villemin hauptsächlich Kaninchen, für deren Infection er junge miliare Tuberkel, Caverneneiter, Käsepartikel aus verschiedenen tuberculösen Organen des Menschen wählte, ferner, was besonders bemerkenswerth ist, die Perlknoten der Rindertuberculose, durch welche er eine schnellere Generalisation der Impftuberculose beim Kaninchen erzeugen konnte, als durch menschliche Krankheitsproducte der Tuberculose. Negativ war das Impfresultat, wenn Villemin die Geflügeltuberculose zur Impfung verwendete.

Ausser den Kaninchen eigneten sich zur sicheren Uebertragung menschlicher Tuberculose in Villemin's Versuchen noch Meerschweine und Ziegen. Hunde blieben manchmal ganz gesund, in anderen Fällen fanden sich zwar nach der Tödtung Tuberkel; zum Tod an Tuberculose kam es aber nicht. An Katzen, Hammeln, Hühnern bekam er keine positiven Impferfolge.

Besondere Aufmerksamkeit richtete Villemin auf die Infectiosität

derjenigen Krankheitsformen, welche vom Begriff der echten Tuberculose von pathologischen Anatomen früher ausgeschieden wurden. Er zählt namentlich auf die sogenannten infiltrirten Tuberkel der katarrhalischen Pneumonie, die käsige Pneumonie, und vor Allem die Käsepartikel skrofulöser Drüsen, welchen er ein besonderes Kapitel widmet. Der positive Impfversuch bewies, dass alle diese Affectionen zur Tuberculose zu rechnen sind.

Ebenso fand er wirksam das Sputum der Phthisiker.

Das Blut der Phthisiker gab zweifelhafte Resultate, selbst wenn es in grösserer Menge in Wunden, die Villemin durch Scarification beim Kaninchen erzeugte, hineingebracht wurde.

Von der Trachea aus, in welche Villemin aufgeschwemmte tuberculöse Substanz den Kaninchen einimpfte, gelang es ihm nicht, mit Sicherheit Tuberculose hervorzurufen.

Tuberculöse Neubildung, von der Impfstelle willkürlich inficirter Thiere entnommen, machte genau dieselbe Krankheit wie das Ausgangsmaterial. Auch im Uebrigen wich bei der Impfung von einem willkürlich tuberculös gemachten Versuchsthier auf ein anderes das Ergebniss in nichts ab von dem der Impfung von tuberculösen Menschen und Rindern auf Versuchsthiere.

Die von tuberculösen Thieren abstammenden jungen Thiere zeigten bei der Section niemals Zeichen der Tuberculose. Von Interesse ist ferner die Beobachtung Villemin's, dass bei tuberculösen Kaninchen und Meerschweinen die Gravidität häufig vorzeitig unterbrochen wird.

Ein grösserer Abschnitt im Villemin'schen Buch wird ausgefüllt durch seine Versuche über die Impfwirkung nicht tuberculöser Substanzen.

Geprüft wurden von ihm sehr eingehend:

1. Eiter von verschiedenster Herkunft;
2. Krebsformen verschiedener Art;
3. Tuberkelbildungen, welche bei Schafen durch Entozoen erzeugt wurden.
4. Krankheitsproducte der genuinen Pneumonie, Pseudomembranen, typhöse Krankheitsproducte.

Es entstand in keinem Fall danach Tuberculose.

Villemin verwahrt seine meistens an Kaninchen angestellten Experimente gegen den Vorwurf, dass diese Thiere an sich schon oft tuberculös seien; er könne diese Annahme durchaus nicht bestätigen und ist der Meinung, dass diese Annahme durch die Existenz von kleinen Cysten mit eiterartigem Inhalt, die sich, namentlich dem Peritoneum angelagert, häufig bei Kaninchen vorfinden (Gregarinen u. A.) irrthümlich veranlasst worden sei.

Zum Schluss bedauert er, dass er nicht Uebertragungsversuche auf Rinder habe durchführen können; ebenso hätte er gern an Affen experimentirt. Solche Experimente wären aber für ihn zu kostspielig gewesen.

Dass durch Villemin's Entdeckung der Uebertragbarkeit der Tuberculose der Widerstreit der Meinungen nicht sofort aufgehoben wurde, mag daraus erkannt werden, dass noch im Jahre 1873 C. Friedländer in der Volkmann'schen Sammlung

klinischer Vorträge die Beweiskraft der Meerschweinchen- und Kaninchenversuche ableugnete. Unter dem Titel „Ueber locale Tuberculose" veröffentlichte er Untersuchungen, die den Nachweis bringen sollten, dass die Infectionskrankheit, welche durch Uebertragung käsiger Producte auf Thiere erzeugt werde, eine chronische Pyämie sei, die zwar tuberkelähnliche Gebilde, aber keine echten Tuberkel aufweise.

Weigert wollte gleichfalls die „sogenannte" Impftuberculose Anfangs der 70er Jahre nicht als echte Tuberculose anerkennen (nach einer Notiz bei Friedländer, l. c. S. 530), und auch Cohnheim hatte ursprünglich, in Folge von gemeinschaftlich mit B. Fraenkel in Virchow's Institut ausgeführten Experimenten, die Villemin'schen Versuche als nicht beweiskräftig betrachtet. Mit B. Fraenkel glaubte Cohnheim anfänglich, durch Korkstücke, Papierbäusche, Leinwandfäden u. A. Meerschweine tuberculös machen zu können, was, wenn die Experimente einwandsfrei gewesen wären, die Villemin'sche Behauptung, dass ein specifisches Virus zur Erzeugung der Impftuberculose erforderlich sei, widerlegt hätte. Erst später liess Cohnheim sich durch Klebs davon überzeugen, dass mit den Fremdkörpern, die in die Bauchhöhle der Meerschweine im Berliner Charité-Krankenhaus eingebracht wurden, gleichzeitig unbeabsichtigt auch Tuberkelvirus hineingelangt war.

Bei der Wiederaufnahme der Infectionsversuche (s. Allg. Pathologie. Bd. I. S. 609. [1877]) im Kieler und im Breslauer Pathologischen Institut und bei Benutzung derjenigen Versuchsanordnung, bei welcher die vordere Augenkammer der Kaninchen als Infectionsort gewählt wird, wurde bald jeder Zweifel an der Specificität des tuberculösen Virus für Cohnheim gehoben.

Dass auch Virchow sich der zwingenden Beweiskraft der späteren Infectionsversuche nicht verschloss, geht hervor aus seinen Ges. Abh. Bd. II. S. 627. 1879, wo er, unter Berufung auf Gerlach's Erzeugung von Impftuberculose durch Perlknoten, das Verbot des Genusses von Milch und Fleisch perlsüchtiger Rinder in Erwägung zieht.

Der entscheidende Sieg der Villemin'schen Lehre von der Heterogenität, Infectiosität und Contagiosität des tuberculösen Virus ist aber erst durch die Entdeckung des Tuberkelbacillus durch Robert Koch herbeigefürt worden (1882).

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.

BEITRÄGE
ZUR
EXPERIMENTELLEN THERAPIE
HERAUSGEGEBEN
VON
PROF. DR. E. v. BEHRING, WIRKLICHER GEHEIMER RATH
DIRECTOR DES INSTITUTS FÜR HYGIENE UND EXPERIMENTELLE THERAPIE
DER UNIVERSITÄT MARBURG.

HEFT 9.

I. Schutzimpfungsversuche gegen die Tuberculose der Rinder nach v. Behring's Methode.

Von

Dr. **Franz Hutyra,**
Professor in Budapest.

II. Weitere Studien zur Frage der intrauterinen und extrauterinen Antitoxinübertragung von der Mutter auf ihre Nachkommen.

Von

Dr. **Paul H. Römer,**
Privatdocent und Vorsteher der Abtheilung für experimentelle Therapie
des Instituts für Hygiene und experimentelle Therapie der
Universität Marburg.

Mit 5 Tafeln.

BERLIN 1905.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW. UNTER DEN LINDEN 68.

(Mittheilung aus dem Institute für Seuchenlehre der kgl. ung. thierärztlichen Hochschule in Budapest.)

Schutzimpfungsversuche gegen die Tuberculose der Rinder nach v. Behring's Methode.

Von

Prof. Dr. **Franz Hutyra** in Budapest.

(Hierzu Tafel I—V.)

Die nachstehend mitgetheilten Versuche bilden einen Theil einer grösseren Versuchsreihe, die, im Auftrage des Kgl. ungarischen Ackerbauministeriums, zu dem Zwecke in Angriff genommen worden ist, um die Wirksamkeit der v. Behring'schen Schutzimpfungen gegen die Rindertuberculose, sowohl einer künstlichen, als auch der natürlichen Infection gegenüber zu erproben. Wohl mussten schon die positiven Erfolge der zahlreichen Immunisirungsversuche v. Behring's allenthalben berechtigtes Vertrauen in das für die Praxis empfohlene neue Bekämpfungsverfahren erwecken. Auch war die demselben zu Grunde gelegte Auffassung, wonach die Bacillen der Menschen- und der thierischen Tuberculose nur Varietäten einer und derselben Bakterienart darstellen, dazu geeignet, um eine Immunisirung mit einer minder virulenten Varietät gegen die pathogene Wirkung einer stärker virulenten Varietät derselben Art als möglich, ja wahrscheinlich erscheinen zu lassen. Es kann nämlich die Arteinheit der Tuberkulosebacillen verschiedener Herkunft, nach den zahlreichen Arbeiten der letzten drei Jahre, derzeit wieder als zu Recht bestehend betrachtet worden. Andererseits haben zahlreiche Versuche nachgewiesen, dass die Bacillen der Menschentuberculose auf die meisten Thierarten. die Affen inbegriffen. namentlich aber auf Rinder, für gewöhnlich eine bedeutend geringere pathogene Wirkung ausüben, als die Bacillen der Rindertuberculose. Darf aber der Bacillus der Menschentuberkulose als eine weniger virulente. jener der Rindertuberculose aber als eine stärker virulente Varietät einer und derselben Bakterienart aufgefasst werden. so erscheint eine Schutzimpfung mit Culturen des ersteren gegen die Tuberculose der Rinder, nach den vielfachen günstigen Erfahrungen über die Pockenschutzimpfung mittelst Vaccine und die Schutzimpfungen mittelst künstlich abgeschwächter Bakterienculturen schon im vorhinein als erfolgversprechend.

Weiterhin haben auch einzelne Versuche anderer Autoren die Möglichkeit einer Immunisirung auf dieser Basis wahrscheinlich gemacht. So hat ausser Thomassen, dessen diesbezügliche Versuche P. Römer[1]) ausführlich besprochen hat, auch Pearson und Gilliland, sowie Schweinitz und Schröder[2]) Rinder durch intravenöse Injection von aus Sputis herausgezüchteten Tuberculosebacillen mit Erfolg immunisirt.

Trotzdem erschienen weitere Controlversuche in dieser Richtung angezeigt, namentlich mit Rücksicht auf den Umstand, dass v. Behring selbst wohl zahlreiche gelungene Immunisirungsversuche veröffentlicht hat, darunter aber unseres Wissens keinen solchen, in welchem die Immunität ausschliesslich durch das von ihm für die Praxis empfohlene Verfahren zu Stande gekommen und durch Controlinfection nachgewiesen worden wäre. Behufs Beurtheilung der Wirksamkeit der Schutzimpfungen dürften aber eben solche einfache Versuche von nicht geringer Bedeutung sein.

Wir haben daher u. A. in erster Reihe die Frage einer experimentellen Prüfung unterzogen, inwieweit eine Schutzimpfung nach v. Behring's Methode die Widerstandsfähigkeit der Rinder gegenüber künstlichen Infectionen mit virulenten Rindertuberculosebacillen erhöht.

Es wurden zu diesem Behufe vorerst eine Anzahl von $^3/_4$—1 jähr. Rindern nach Behring's Methode, mit seinem Original-Impfstoffe, wenn auch zum Theil mit etwas abweichenden Dosen, zweimal geimpft und nach einigen Monaten mit einer von v. Behring zu diesem Zwecke überlassenen hochvirulenten Rindertuberculose-Cultur intravenös, subcutan bezw. per os inficirt. Sämmtliche Rinder, natürlich grossgezogen und auf Märkten stückweise angekauft, sind selbstverständlich vorher mit Tuberculin geprüft worden und wurden — mit einer Ausnahme (Rd No. 7, s. Temperaturcurve) —, nur diejenigen der Schutzimpfung unterzogen, die bei dieser Gelegenheit nicht reagirt haben.

Die zur Controlinfection benützte Cultur ist dieselbe, die im Marburger Institut als Tb-Rd 18 fortgezüchtet wird und aus der tuberculösen Mediastinaldrüse eines Rindes nach vorheriger Schaf- und Meerschweinchenpassage gewonnen worden ist.[3]) 0,025 g einer Serumcultur intravenös injicirt tödten Rinder von 108—190 kg Körpergewicht in 3—6 Wochen an ausgedehnter Lungentuberculose, doch genügt bereits 0,001 g derselben zur Tödtung eines jungen Rindes innerhalb 5—6 Wochen[4]).

Als Controlthiere dienten Rinder von annähernd gleichem Alter und gleicher Rasse, die vor der künstlichen Infection ebenfalls mit Tuberculin geprüft und tuberculosefrei befunden worden sind.

Die Versuchsdaten und die Ergebnisse sind in den Tabellen I und II übersichtlich zusammengestellt und sind ausserdem auch einige Temperaturkurven beigeschlossen. In einer dritten Versuchsreihe wurde endlich versucht, junge Rinder mit anderen Stämmen der Bacillen der

---

1) Römer, Neue Mittheilungen über Rindertuberculosebekämpfung. Diese Beiträge, H. 7, p. 84.

2) Citirt nach Gratia's Referat auf dem Brüsseler Tuberculosekongresse 1903.

3) Römer, Ueber Tuberkelbacillenstämme verschiedener Herkunft. Marburg 1903, p. 60.

4) Römer, Neue Mittheilungen über Rindertuberkulosebekämpfung. Diese Beiträge, H. 7, p. 80.

Menschen- bezw. Affentuberculose zu immunisiren. Die diesbezüglichen Versuchsdaten sind in der Tabelle III angeführt und ebenfalls mit einigen Temperaturcurven illustrirt[1]).

I. Versuchsreihe.

Schutzimpfung nach v. Behring (1, bezw. $2^1/_2$ I.-E.) — Controlinfection durch intravenöse bezw. subcutane Injection virulenter Rindertuberculosebacillen. (S. Tab. I und Fiebercurven betr. Rb No. 8 u. 12.)

A. Zwei Kälber im Alter von 9 Monaten, eines der färbigen, das andere der ungarischen Rasse angehörig, wurden mit Behring'schem Impfstoff nach der zur Zeit des Beginnes der Versuche noch üblichen Dosirung: 0,004 g für die erste, 0,01 g für die zweite Impfung, zweimal geimpft; die zweite Impfung folgte nach 40 Tagen der ersten.

Zwei Monate nach der zweiten Impfung sind beiden geimpften Thieren, sowie zwei Controlrindern derselben Rassen, je 0,02 g einer Kartoffelcultur des Stammes Tb-Rb 18 intravenös injicirt worden.

Beide Controlthiere wurden dann zwei Wochen nach der Infection schwerkrank und ist das eine vier Wochen, das andere sechs Wochen nach derselben in sterbendem Zustande getödtet worden. Die Section hat in beiden Fällen hochgradige Miliartuberculose der Lungen und der pectoralen Lymphdrüsen nachgewiesen.

Demgegenüber haben sich die vorher schutzgeimpften zwei Rinder von der Infectionsreaction rasch erholt, hatten in der Folge zeitweise etwas Fieber, doch nahm deren Gewicht stetig zu und zeigten dieselben sonst überhaupt keine klinischen Krankheitserscheinungen. Nach Verlauf von dritthalb Monaten getödtet, hat die Section in beiden Fällen eine geringgradige Tuberculose einzelner Lungentheile und der pectoralen Lymphdrüsen nachgewiesen.

B. Ein Rind der färbigen Rasse, ca. 9 Monate alt, wurde in derselben Weise, wie die zwei vorerst genannten, zweimal geimpft. Zwei Monate nach der zweiten Schutzimpfung wurden demselben und gleichzeitig einem Controlthiere je 0,02 g der Cultur Tb-Rb 18 an der Halsseite subcutan injicirt.

Beide Thiere entwickelten sich ziemlich gleichmässig weiter, nur bildete sich bei dem Controlthiere an der Impfstelle eine bedeutend grössere Anschwellung, als bei dem schutzgeimpften Rinde.

Nach der dritthalb Monate später erfolgten Tödtung fand sich bei dem letzteren nur ein bohnengrosser käsiger Herd an der Impfstelle und mässige Anschwellung der correspondirenden präscapularen Lymphdrüse vor, wohingegen bei dem Controlrinde nicht nur an der Impfstelle ausgedehntere Veränderungen, sondern auch in den inneren Organen (Lungen, Milz, Nieren) Tuberkeln und auf der Pleura beginnende Perlsucht nachgewiesen worden sind.

Diese Versuche haben somit das übereinstimmende Resultat ergeben, dass durch die Behring'sche Schutzimpfung die Widerstandsfähigkeit junger Rinder gegenüber einer schweren künstlichen Infection sehr bedeutend erhöht wird. Die intravenöse Injection einer für Rinder sehr virulenten Tuberkelbacillencultur in mehrfach tödtlicher Dosis hat ausschliesslich in den vom inficirten Blutstrome direct betroffenen Lungen die Entwickelung von spärlichen tuberculösen Herden hervorgerufen, während dieselbe Virusmenge subcutan injicirt, an der Injectionsstelle

---

1) Ich will gleich hier die Bemerkung vorwegnehmen, dass in sämmtlichen, in den Tabellen angeführten Fällen Tuberkelbacillen nachgewiesen worden sind, mit Ausnahme des Falles No. 7 (Tab. II), wo dies weder durch das Mikroskop, noch den Thierversuch gelungen ist.

I. Schutzimpfung nach v. Behring. — Control-Infection

Nummer (des Rindes)	Alter (des Rindes)	Geschlecht (des Rindes)	Rasse (des Rindes)	Gewicht (des Rindes)	I. Schutzimpfung: Datum und Dosis	I. Schutzimpfung: Reaction	II. Schutzimpfung: Datum und Dosis	II. Schutzimpfung: Reaction	Controll-Infection: Datum	Controll-Infection: Reaction	Controll-Infection: Körpergewicht	Controll-Infection: Krankheitserscheinungen
A. Control-Infection												
2.	$^3/_4$ J.	w.	färb.	115 kg	23. V. 03. 0,004 g	0	2. VII. 03. 0,01 g	II	2. IX. 03.	III	2. IX. 196 7. IX. 191	3. IX. bis 6. IX. Husten
8.	$^3/_4$ J.	m.	ung.	132 kg	23. V. 03. 0,004 g	I	2. VII. 03. 0,01 g	II	2. IX. 03.	II	2. IX. 194 7. IX. 190	—
12.	1 J.	m.	ung.	158 kg	—	—	—	—	2. IX. 03.	II	2. IX. 158 7. IX. 155	—
16.	1 J.	m.	färb.	150 kg	—	—	—	—	2. IX. 03.	II	2. IX. 150 7. IX. 148	—
B. Control-Infection												
6.	$^3/_4$ J.	w.	färb.	105 kg	23. V. 03. 0,004 g	0	3. VII. 03. 0,01 g	I	2. IX. 03.	0	2. IX. 180 7. IX. 177	—
4.	1 J.	w.	färb.	135 kg	—	—	—	—	2. IX. 03.	II	2. IX. 135 7. IX. 137	Schwellung der l. praescap. Lymphdrüse

mit Rindertuberculosevirus intravenös und subcutan.

Späterer Verlauf			Sectionsbefund
Temperatur	Körpergewicht	Krankheitserscheinungen	
mit 0,02 g Tb Rd. 18 iv.			
9. IX.—8. XI. unter 39,6°, 9.XI.—14.XI. zw. 39,6 und 40,2°; nachher unt. 39,4°.	14. IX. 200, 28. IX. 207, 12. X. 217, 25. X. 223, 9. XI. 227, 23. XI. 232.	—	25. XI. 03. getödtet. Mediastinale Lymphdrüsen nussgross, mit hirsekorngrossen gelben Tuberkeln. In den Lungen einige katarrh.-pneum. Herde mit mohnkorngrossen durchscheinenden Tuberkeln. (Tb +).
9. IX.—9. XI. unter 39,8°, 10. XI. und 11.XI. 39,9°; nachher unter 39,6°.	14. IX. 198, 28. IX. 210, 12. X. 216, 26. X. 218, 9. XI. 228, 24. XI. 228.	2. X. 03. auf 2,0 g Rohtuberculin zweifelhafte Reaction (von 38,9° auf 39,9°)	25. XI. 03. getödtet. Peribronchiale und mediastinale Lymphdrüsen etwas geschwollen, röthlichgrau, mit spärlichen hirsekorngrossen gelben Tuberkeln. In den Lungen durchscheinende Miliar-Tuberkeln in grösserer Zahl. (Tb +).
Bis 14. IX. zw. 39,6 u. 40,2°, vom 15. IX. ab zw. 41,1 u. 41,7°.	14. IX. 153, 21. IX. 142, 28. IX. 130, 4. X. 120.	Vom 13. IX. ab Husten und verminderte Fresslust; seit 17. IX. erschwerte Athmung, Appetitlosigk., rasche Verschlimmerung	4. X. 03. in der Agonie getödtet. Zahlreiche katarrhalisch-pneum. Herde namentlich in den vorderen Lungenlappen, mit Miliar-Tuberkeln und bis linsengrossen käsigen Herden. Mediastinale Lymphdrüsen bis kinderfaustgross, mit zahlreichen bis hirsekorngrossen gelblichen Tuberkeln. (Tb +).
Bis 2.X. 39,0—39,9°; 3. X. 40,1°; von da ab zw. 40,7 u. 41,3°.	14. IX. 145, 21. IX. 150, 28. IX. 155, 5. X. 153, 12. X. 148, 19. X. 142.	Vom 15. IX. ab Husten, schlechte Fresslust, zunehm. Athembeschwerde, später Athmung mit vorgestreckter Zunge; seit 4. X. schwerkrank.	20. X. 03. in der Agonie getödtet. Die Lungen in den vorderen Dritteln hepatisirt m. bis linsengrossen käsigen Herden, in den übrigen Lungenpartien zahllose Miliar-Tuberkeln. Peribronchiale und mediastinale Lymphdrüsen stark geschwollen mit hirsekorngrossen gelben Knötchen. (Tb +).
mit 0,02 g Tb Rd. 18 sc.			
3. IX. 39,6°, 3. X. bis 6. X. 39,8—39,9°, 20. X. 39,7°; inzwisch. sowie später unter 39,3°.	14. IX. 185, 28. IX. 192, 12. X. 199, 25. X. 220, 16. XI. 220, 24. XI. 222.	Nussgrosse Geschwulst an d. Infectionsstelle. Linke praescap. Lymphdrüse etwas geschwollen	25. XI. 03. getödtet. In der Infectionsstelle ein bohnengrosser käsiger Herd mit Tb-Bacillen. Linke praescap. Lymphdrüse mässig geschwollen, röthlichgrau, im Innern hirsekorngrosse gelbe Tuberk. (Tb +).
22. IX. 39,9°, sonst unter 39,6°, in den letzten fünf Wochen unter 39,3°.	14. IX. 141, 28. IX. 148, 12. X. 160, 25. X. 170, 9. XI. 180, 17. XI. 185.	Apfelgrosse Geschwulst a. d. Infectionsstelle. Linke praescap. Lymphdrüse stark geschwollen.	25. XI. 03. getödtet. An der Infectionsstelle ein 12 cm langer, ringsherum mehrere bis bohnengrosse käsige Herde. Linke praescap. Lymphdrüse 9 cm lang; peribronchiale Lymphdrüsen nussgross, mit hirsekorngrossen Tuberkeln. In den Lungen einige katarrh.-pneum. Herde u. frische Tuberkeln; i. d. Leber u. i. d. Nieren einige hirsekorngrosse gelbe Tuberkeln. Auf d. Pleura pulm. bis erbsengrosse, röthliche, weiche Excrescenzen. (Tb +).

II. Schutzimpfung nach v. Behring. — Control-Infection: Verfütterung,

Nummer	Alter	Geschlecht	Rasse	Gewicht	I. Schutzimpfung Datum und Dosis	Reaction	II. Schutzimpfung Datum und Dosis	Reaction	Control-Infection Datum	Art	Reaction	Gewicht	Krankheitserscheinungen
des Rindes													
1.	3/4 J.	w.	färb.	89 kg	23. V. 03. 0,004 g	0	3. VII. 03. 0,04 g	II	2.IX. b. 16. IX. 03.	Fütterung jed. 2. Tag 0,3 g Tb Rb 18	5. bis 7. IX. 39,9bis 41,0°	2. IX. 123 7. IX. 125 14. IX. 127	—
									2. XII. 03.	0,025 g Tb Rb 18 iv.	III	30. XI. 152 6. XII. 146 14. XII. 140	Verminderte Fresslust, Husten, Schwellung d. praescap. Lymphdrüsen
3.	3/4 J.	w.	färb.	95 kg	23. V. 03. 0,004 g	0	3. VII. 03. 0.04 g	0	2.IX. b. 16. IX. 03.	Fütterung wie oben	7. IX. 39,9°	2. IX. 150 7. IX. 155 14. IX. 160	—
									2. XII. 03.	0,025 g Tb Rb 18 iv.	II	6. XII. 208 14. XII. 210	—
5.	1 J.	w.	färb.	114 kg	23. V. 03. 0,004 g	0	3. VII. 03. 0,01 g	I	2.IX. b. 16. IX. 03.	Fütterung wie oben	6. bis 8. IX. 39,8bis 39,9°	2. IX. 190 7. IX. 190 14. IX. 198	—
									2. XII. 03.	0,025 g Tb Rb 18 iv.	II	7 XII. 238 14. XII. 239	—
7.	1 J.	w.	ung.	128 kg	23. V. 03. 0,004 g	0	23. VII. 03. 0,04 g	II	2.IX. b. 16. IX. 03.	Fütterung wie oben	0	2. IX. 180 7. IX. 188 14. IX. 195	—
									2. XII. 03.	0,025 g Tb Rb 18 iv.	II	7. XII. 238 14. XII. 233	—
13.	1 J.	w.	färb.	125 kg	—	—	—	—	2.IX. b. 16. IX. 03.	Fütterung wie oben	5. bis 8. IX. 39,6bis 39,7°	2. IX. 125 7. IX. 125 14. IX. 124	—
									2. XII. 03.	0,025 g Tb Rb 18 iv.	III	30. XI. 158 6. XII. 148 14. XII. 138	3. XII. Schwitzen u. Appetitlosigkeit; 16. XII. Husten

später intravenöse Injection von Rindertuberculose-Bacillen.

Späterer Verlauf			Sectionsbefund
Temperatur	Körpergewicht	Krankheitserscheinungen	
Unter 39,6 °	21. IX. 130, 2. XI. 145, 5. X. 133, 17. XI. 148, 19. X. 142, 30. XI. 152.	20. XI. 03. auf 0,1 g Tuberculin Reaction von 39,0 auf 40,1 °	3. III. 04. getödtet. Schwellung der meisten Lymphdrüsen; in den peribronch. und mediast. Drüsen bis linsengrosse käsige Herde. — Linke praescap. Drüse 7½ cm, rechte 10 cm lang. In der Leber einige linsengrosse graugelbe käsige Herde. (Tb +).
28. XII. 03. bis 4. I. 04. 39,7 b. 40,7°, dann unt. 39,8° i. d. letzt. 3 Woch. unter 39,3°	21. XII. 146, 1. II. 152, 4. I. 153, 15. II. 158, 18. I. 153, 29. II. 158.	Seit 30. XII. Schwellung d. praescap. Drüsen verschwunden. 27. II. 04. auf 0,2 g Tuberculin Reaction von 39,0 auf 40,8 °	
Unter 39,5 °, zumeist unter 39,2 °	21. IX. 165, 2. XI. 192, 5. X. 172, 16. XI. 199, 19. X. 181, 30. XI. 205.	20. XI. 03. auf 0,1 g Tuberculin keine Reaction (maxim. Temp. 39,1 °)	11. I. 04. i. d. Agonie getödtet. Hochgradige disseminirte miliare Lungentuberculose mit bis hanfkorngr. Tuberkeln. Peribronch. Lymphdrüsen 14—16 cm lang m. hirsekorngrossen gelb. Tuberkeln; übrige Lymphdrüsen mässig acut geschwollen. (Tb +).
10.—13. XII. 39,5—39,8 °, d. unt. 39,4°; seit 29. XII. zw. 40,4 und 41,3 °	21. XII. 210, 4. I. 198, 28. XII. 212, 11. I. 173.	Seit 8. XII. Husten, später Appetitlosigkeit und zunehmend. Athembeschw.	
19. IX. b. 22. IX. zw. 39,2 und 39,6°; 16. bis 20. X. zw. 39,3 u. 39,6°; sonst unter 39,2 °	21. IX. 202, 2. XI. 223, 5. X. 211, 17. XI. 230, 19. X. 226, 30. XI. 236.	20. XI. 03. auf 0,1 g Tuberculin keine Reaction (maxim. Temp. 38,9 °)	3. III. 04. getödtet. Tonsillen, retropharyng., peribronch. u. mediast. Lymphdrüsen mässig geschwollen m. hirsekorngrossen gelben Tuberkeln; geringe acute Schwellung der praescap. u. popliteaIen Lymphdrüsen. In der Milz einige hirsekorngrosse, i. d. r. Niere zwei linsengrosse käsige Herde. (Tb +).
Unter 39,5 °	21. XII. 240, 1. II. 256, 4. I. 252, 15. II. 263. 18. I. 254, 29. II. 266.	27. II. 04. auf 0,2 g Tuberculin keine Reaction (maxim. Temp. 39,4 °)	
Stets unt. 39,4°	21. IX. 198, 2. XI. 228, 5. X. 209, 16. XI. 238, 19. X. 226, 30. XI. 242.	20. XI. 03. auf 0,1 g Tuberculin keine Reaction (maxim. Temp. 39,0 °)	3. III. 04. getödtet. Mässige acute Schwellung d. praescap., peribronch., mediastinalen, mesent. u. supramammär. Lymphdrüsen; in einer peribronch. Drüse zwei hirsekorngrosse gelbe Tuberkeln. Auf der Pleura cost. und dem periton. Ueberzuge des Zwerchfelles einige röthliche saftreiche zottige Gebilde. (Tb. 0).
Stets unt. 39,5°	21. XII. 228, 1. II. 248, 4. I. 242, 15. II. 262. 17. I. 240, 29. II. 266.	27. II. 04. auf 0.2 g Tuberculin keine Reaction (maxim. Temp. 30,3 °)	
Zeitweise 39,6° b. 39,8°; zeitweise unter 39,4°	21. IX. 124, 2. XI. 143, 5. X. 134, 16. XI. 153, 19. X. 141, 30. XI. 158.	20. XI. 03. auf 0,1 g Tuberculin Reaction von 39,7 auf 39,9 °	2. II. 04. verendet. In den Lungen zahllose bis stecknadelkopfgrosse gelbliche Tuberkeln. Auf der Schleimhaut des Ileum ähnliche Tuberkeln u. bis hellergrosse tuberc. Geschwüre. Sämmtliche Lymphdrüsen acut geschwollen; in den peribronch. u. mediastinalen Drüsen, sowie in den Nieren einige miliare Tuberkeln. (Tb +).
14. XII. bis 28. XII. fieberlos, dann remitt. Fieber	21. XII. 144, 25. I. 163, 4. I. 153, 1. II. 142, 18. I. 157.	Seit 7. XII. bis 17. XII. 03. Husten, seit 27. XII. erschwerte Athmung, Husten, schlechte Fresslust; 30. XII. praescap. Lymphdrüs. angeschw.; seit 27. XII. schwerkrank	

Nummer des Rindes	Alter des Rindes	Geschlecht des Rindes	Rasse des Rindes	Gewicht des Rindes	Schutzimpfung I.		Schutzimpfung II.		Control-Infection				
					Datum und Dosis	Reaction	Datum und Dosis	Reaction	Datum	Art	Reaction	Gewicht	Krankheitserscheinungen
14.	$^3/_4$ J.	m.	ung.	95 kg	—	—	—	—	2.IX.b. 16. IX. 03.	Fütterung wie oben	4. IX. 40,7°	2.IX. 95 7.IX. 95 14.IX. 92	—
									2. XII. 03.	0,025 g Tb Rb 18 iv.	III	6.XII.130 14.XII.128	Zittern, Schwitzen, Appetitlosigkeit, Athembeschwerden

localisirt blieb, in ähnlicher Weise, wie dies nach subcutaner Injection von für Rinder wenig virulenten Menschentuberculosebacillen zu geschehen pflegt. Demgegenüber hat bei den Controlrindern das nämliche Virus, intravenös injicirt, eine rasch verlaufende tödtliche Tuberculose bewirkt, subcutan injicirt aber auch in den inneren Organen tuberculöse Processe hervorgerufen.

II. Versuchsreihe.

Schutzimpfung mit Behring'schem Impfstoff (erste Impfung mit 1 I.-E., zweite Impfung mit $2^1/_2$ bezw. 10 I.-E). — Controlinfection durch Fütterung, später durch intravenöse Einverleibung virulenter Rindertuberculosebacillen (S. Tab. II und Fiebercurven betr. Rb. No. 7, 3 und 14).

Drei Jungrinder der färbigen und eines der ungarischen Rasse, im Alter von ca. $^3/_4$—1 Jahr, sind in einem Zeitraume von 40 Tagen mit Behring'schem Impfstoff einer zweimaligen Schutzimpfung unterzogen worden. Anlässlich der zweiten Impfung erhielten drei Thiere (No. 1, 3 und 7) je 0,04 g = 10 I.-E.), eines (No. 5) 0,01 g = $2^1/_2$ I.-E. intravenös injicirt. Nach Verlauf von zwei Monaten wurden an dieselben, sowie an zwei Controlrinder, je eines der färbigen und der ungarischen Rasse, acht Wochen alte Bouillonculturen des Stammes Tb-Rb 18 verfüttert. Jedes Thier erhielt achtmal nach einander jeden zweiten Tag je 0,30—0,34 g vom ungetrockneten Filterrückstande der Culturen zuerst in Milch, später zum Kleienfutter gemengt.

Bei drei schutzgeimpften und bei einem Controlrinde trat am dritten bis fünften bezw. am zweiten Tage nach Beginn der Culturenfütterung eine kurzdauernde Temperaturerhöhung ein, sonst aber übte die alimentäre Infection keinen sichtbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand der Thiere aus.

Die $6^1/_2$ Wochen später vorgenommene Tuberculinprüfung ergab bei einem schutzgeimpften Thiere (Nr. 1), dessen Temperatur am vierten Tage der Culturenfütterung auf 40,2°, am sechsten Tage aber auf 41,0° gestiegen war, eine Temperaturerhöhung bis auf 40,1°, hingegen hat bei den übrigen Thieren die Temperatur 39,2° nicht überschritten. Die zwei Controlthiere haben auf das Tuberculin unbestimmt reagirt (maximale Temperatur 39,9° bezw. 40,1°).

Fünf Monate nach der zweiten Schutzimpfung und zwei Monate nach der Culturenfütterung bekamen alle sechs Kälber je 0,025 g einer Kartoffelcultur des Stammes Tb-Rb 18 in die Jugularvene injicirt. Sämmtliche Thiere reagirten auf die

Späterer Verlauf			Sectionsbefund
Temperatur	Körpergewicht	Krankheitserscheinungen	
Zuweilen 3 bis 5 Tage hindurch 39,5 b. 39,9 °, sonst unter 39,3 °	21. IX. 95, 2. XI. 122, 5. X. 98, 16. XI. 127, 19. X. 112, 30. XI. 138.	28. IX.—4. X. verminderte Fresslust 20. XI. 03. auf 0,1 g Tuberculin Reaction von 38,9 auf 40,1 °	11. I. 04. i. d. Agonie getödtet. In den vorderen Drittheilen der Lungen katarrh. Pneumonie m. bis linsengrossen käsig. Herden, anderwärts zahlreiche miliare Tuberkeln. Acute Schwellung d. Lymphdrüsen; in den peribronch. Drüsen mohnkorngrosse Tuberk. (Tb +).
9. XII. b. 28. XI. fieberl., hierauf ansteigend. Fieber; seit 5. I. 04. stets üb. 41,0°	21. XII. 136, 4. I. 143, 28. XII. 142, 11. I. 124.	Seit 30. XII. Husten, seit 2. I. Athembeschwerde, schlechte Fresslust, Schwellung d. praescap. Lymphdrüsen	

Infection mit starker Temperaturerhöhung; während jedoch bei zwei Impfrindern (No. 5 und 7) die Krankheitserscheinungen binnen Kurzem verschwanden und sich die Thiere später normal weiter entwickelten, zeigte ein Impfthier (No. 1) auch später zeitweilig etwas Fieber und nahm dessen Körpergewicht wenig zu, ein weiteres Impfrind aber (No. 3) musste fünf Wochen nach der intravenösen Infection in schwerkrankem Zustande getödtet werden und hat dessen Section hochgradige Lungen- und Lymphdrüsentuberkulose nachgewiesen.

Beide Controlrinder wurden nach der intravenösen Infection schwerkrank; das eine musste bereits nach sechs Wochen in der Agonie getödtet werden, das andere ist nach zwei Monaten umgestanden. Sectionsbefund in beiden Fällen: hochgradige Lungen- und Lymphdrüsentuberculose, bei dem letzteren Thiere ausserdem auch auf der Darmschleimhaut Tuberkel und tuberculöse Geschwüre.

Die überlebenden drei schutzgeimpften Thiere sind drei Monate nach der intravenösen Infection getödtet worden und hat die Section namentlich in den Lymphdrüsen verschiedener Körperregionen mässig entwickelte tuberculöse Veränderungen nachgewiesen. Die Lungen enthielten nur bei einem Thiere (No. 1) einige catarrhalisch-pneumonische Herde, während bei einem anderen (No. 7) der Pleura- und Peritonealüberzug des Zwerchfelles mit bis erbsengrossen weichen Zotten besetzt war. Entschieden auf alimentäre Infection hinweisende Veränderungen waren nur in einem Falle (No. 5) vorhanden und hat hier die Ansteckung durch die Rachenschleimhaut hindurch stattgefunden.

Der jetzt geschilderte Versuch hat, vielleicht auch infolge der nicht ganz entsprechenden Anordnung, nicht zu dem erwünschten Resultate geführt, denn er ergab keine genügende Aufklärung über die Folgen der Fütterungsinfection. Die zwei Monate nach der Culturenfütterung durchgeführte Tuberculinprobe gestattete die Annahme, dass nur ein Impfrind (No. 1) in Folge derselben erkrankt ist, nachträglich hat aber die Section bei einem zweiten Impfrinde (No. 5), das auf Tuberculin überhaupt nicht reagirt hat, ziemlich hochgradige Tuberculose der Tonsillen und der retropharyngealen Lymphdrüsen, als Folge der alimentären Infection, nachgewiesen. Demgegenüber konnten bei zwei Impfrindern (No. 7 und 3) krankhafte Veränderungen in Folge der Culturenfütterung weder durch die Tuberculinprobe noch durch die Section nachgewiesen werden. Die Controlrinder sind beide erkrankt, ausgesprochene anatomische Veränderungen haben sich jedoch nur bei dem einen entwickelt.

Die Wirksamkeit des Impfschutzes gegenüber der alimentären Infection hätte sich vielleicht besser beurtheilen lassen, wenn sämmtliche Rinder, mit Weglassung der nachherigen intravenösen Infection, zur Section gelangt wären, jedoch hat eben das bezüglich dreier Impfrinder negative Ergebniss der zwei Monate nach der Culturenfütterung angewendeten Tuberkulinprobe, indem dasselbe auf die Erfolglosigkeit der alimentären Infection hinzuweisen schien (bezüglich des Rindes No. 5 war die Probe, wie nachträglich erwiesen, jedenfalls nicht verlässlich), mich zur Vornahme der intravenösen Infection veranlasst. Es erschien nämlich die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass die alimentäre Infection den durch die vorherige Impfung bewirkten Impfschutz noch erhöht hat, der sich in diesem Falle gegenüber einer intravenösen Infection noch in auffälligerer Weise geltend machen musste, als bei den Thieren der ersten Versuchsreihe.

Diese Erwartung hat sich in der Folge nicht erfüllt. Von den vier schutzgeimpften Rindern ist nämlich eines (Nr. 3) nach der intravenösen Infection unter ganz ähnlichen schweren Krankheitserscheinungen erkrankt, wie die Controlrinder. Dieses Thier hat auf die erste Schutzimpfung gar nicht, auf die zweite nur schwach reagirt; die Fütterung der Culturen hatte nur eine zweitägige mässige Temperaturerhöhung verursacht und ergab die zwei Monate nachher vorgenommene Tuberculinprüfung überhaupt keine Reaction. Aus alledem wäre man geneigt gewesen, auf eine bedeutende Resistenz des Thieres zu folgern und doch zeigte es sich später, dass diesmal weder die Schutzimpfung, noch die Culturenfütterung, die natürliche Empfindlichkeit des Thieres gegenüber der tuberculösen Infection herabgesetzt hat.

Ein zweites Impfrind (No. 1) hat nach der Culturenfütterung nur wenig an Körpergewicht zugenommen und hatte nach der intravenösen Infection öfters Fieber; endlich haben zwei Impfrinder (Nr. 5 und 7) die intravenöse Infection zwar gut ertragen, jedoch war das Resultat höchstens beim Rind Nr. 7 etwas günstiger als in der ersten Versuchsreihe, indem hier lebende Tuberkelbacillen nach der Tödtung nicht nachgewiesen werden konnten.

Der vorliegende Versuch ist daher nicht geeignet, die Annahme zu unterstützen, wonach die in Folge der Schutzimpfung zu Stande gekommene relative Immunität durch eine nachherige alimentäre Infection mit Rindertuberculosebacillen erhöht werde, vielmehr spricht der Verlauf beim Rinde Nr. 3 eher für eine schwächende Wirkung einer solchen Infection.

Aus dem Versuche dürfen übrigens keine weitgehenden Schlüsse auf die natürlichen Verhältnisse gezogen werden. Die Culturenfütterung hatte nämlich die letzteren nicht entsprechend nachgeahmt, nachdem die Thiere die Culturen der virulenten Rindertuberculosebacillen in verhältnissmässig grossen Mengen und dazu noch der Kleie beigemengt aufgenommen hatten (hierauf ist wohl in einem Falle die ziemlich schwere Erkrankung der Tonsillen und der retropharyngealen Lymphdrüsen, in einem anderen die Entwicklung von Tuberkeln und Geschwüren auf der Darmschleimhaut zurückzuführen). Versuche mit der Anordnung, dass das Virus stets in sehr geringen Mengen und in Flüssigkeiten möglichst gleich vertheilt den Thieren verabreicht werde, hätten wahrscheinlich

ein mehr eindeutiges Resultat. Bei der Beurtheilung der Versuchsresultate verdient übrigens auch der Umstand entsprechende Berücksichtigung, dass nicht ganz junge Thiere gegenüber der Verfütterung von Reinculturen virulenter Tuberkelbacillen oft eine auffallende natürliche Resistenz bekunden.

Die Menge des Impfstoffes bei der zweiten Schutzimpfung ($2^1/_2$ bezw. 10 I.-E.) scheint auf das Endergebniss wenig Einfluss ausgeübt zu haben. Das Rind Nr. 5, das nur $2^1/_2$ J.-E. erhielt, hatte der alimentären Infection nicht widerstanden; von den übrigen drei Rindern, die zum zweiten Male mit je 10 I.-E. geimpft worden sind, bekundete Nr. 7 eine ausgesprochene Resistenz, bei Nr. 1 war dieselbe bereits etwas weniger ausgesprochen, hingegen ist bei Nr. 3 überhaupt keine Immunität zu Stande gekommen.

III. Versuchsreihe.

Schutzimpfung nach v. Behring, jedoch mit verschiedenen Tuberculosebacillenstämmen. — Controlinfection durch intravenöse Injection virulenter Rindertuberculosebacillen. (S. Tab. III und Fiebercurven betr. Rb. No. 15, 18, 19, 20 u. 23.)

Es wurden eigene Tuberculosebacillenstämme auf ihre Fähigkeit, Rinder zu immunisiren, geprüft und gleichzeitig drei eigene Culturen der Rindertuberculosebacillen mit dem Behring'schen Stamm Tb-Rb 18 verglichen. Die zur Schutzimpfung verwendeten Bacillenstämme waren:

Affentuberculosebacillen; aus den tuberculösen Organen eines in der hiesigen Klinik am 26. März 1903 verendeten Affen nach zweimaliger Meerschweinchenpassage herausgezüchtet. Der Stamm ist für Meerschweinchen und für Pferde (iv.) stark virulent.

Menschentuberculosebacillus (Stamm II); aus der exstirpirten Halslymphdrüse eines 15 Jahre alten Mädchens nach zweimaliger Meerschweinchenpassage herausgezüchtet.

Menschentuberculosebacillus (Stamm III); aus dem pleuritischen Exsudate eines Phthisikers, nach einmaliger Meerschweinchenpassage herausgezüchtet.

Die Culturen der drei Stämme zeigen die für Menschentuberculosebacillen charakteristischen Eigenschaften. Zur Schutzimpfung wurden vier Wochen alte Culturen auf Glycerin-Kartoffeln nicht getrocknet verwendet, von denen jedem Thiere das erste Mal je 0,005 g, $5^1/_2$ Wochen später je 0,025 g in die Jugularvene gespritzt worden sind. Die Thiere waren $3^1/_2$—9 Monate alt. Die erste Impfung hatte keine fieberhafte Reaction zur Folge; nach der zweiten zeigten zwei Thiere zwei Tage hindurch Fieber, während bei dem dritten die Temperaturerhöhung auch diesmal 39,9° nicht überstiegen hat.

Sieben Wochen nach der zweiten Impfung sind allen drei Thieren und gleichzeitig einem Controlrinde je 0,02 g einer Glycerinkartoffelcultur des Stammes Tb-Rb 18 in die Jugularvene injicirt worden. Ausserdem sind drei weitere frische Kälber mit je 0,02 g Cultur dreier verschiedener Rindertuberculosebacillenstämme auf ähnliche Weise inficirt worden.

Letztere Stämme waren:

1. Tb-Rb I; aus der tuberculösen Leber eines Rindes nach viermaliger Meerschweinchenpassage herausgezüchtet;
2. Tb-Rb II; aus dem Euter einer an generalisirter Tuberculose umgestandener Kuh nach einmaliger Meerschweinchenpassage:
3. Tb-Rb III; aus der tuberkulösen Lunge eines Rindes nach dreimaliger Meerschweinchenpassage.

Von den drei Bacillenstämmen war der Letztere ähnlich virulent, wie der Marburger Tb-Rb 18-Stamm, indem je 0,02 g von Culturen derselben auf 3 %igen Glycerin-

III. Schutzimpfung mit Menschen- bezw. Affentuberculose.

Nummer	Alter	Geschlecht	Rasse	Gewicht	Schutzimpfung I. Datum	I. Impfstoff	I. Reaction	Schutzimpfung II. Datum	II. Impfstoff	II. Reaction	Control-Infection Datum	Cultur	Reaction	Körpergewicht	Krankheitserscheinungen
des Rindes															
15.	$^3/_4$ J.	w.	färb.	136 kg	31. X. 03.	0,005 g Affen-tbc.	0	9. XII. 03.	0,025 g Affen-tbc.	I	28. I. 04.	0,02 g Tb Rd 18	III	25. I. 184 1. II. 186	—
18.	5 M.	w.	färb.	82 kg	31. X. 03.	0,005 g Tb Msch III	0	9. XII. 03.	0,025 g Tb Msch III	0	28. I. 04.	0,02 g Tb Rd 18	III	25. I. 117 1. II. 112	—
19.	$^1/_2$ J.	w.	färb.	102 kg	31. X. 03.	0,005 g Tb Msch II	I	9. XII. 03.	0,025 g Tb Msch II	I	28. I. 04.	0,02 g Tb Rd 18	II	25. I. 128 1. II. 124	—
20.	$3^1/_2$ M.	w.	färb.	70 kg	—	—	—	—	—	—	28. I. 04.	0,02 g Tb Rd 18	III	22. I. 70 1. II. 65	Vermind. Fresslust. Husten
21.	$3^1/_2$ M.	w.	färb.	72 kg	—	—	—	—	—	—	28. I. 04.	0,02 g Tb Rd I	III	22. I. 72 1. II. 70	Vermind. Fresslust
22.	4 M.	m.	färb.	80 kg	—	—	—	—	—	—	28. I. 04.	0,02 g Tb Rd II	I	22. I. 80 1. II. 79	—
23.	4 M.	w.	färb.	80 kg	—	—	—	—	—	—	28. I. 04.	0,02 g Tb Rd III	III	22. I. 80 1. II. 74	Schlechte Fresslust

Bacillen. — Control-Infection mit Rindertuberculose-Bacillen iv.

Späterer Verlauf			Sectionsbefund
Temperatur	Körpergewicht	Krankheits-erscheinungen	
15. II. 04. 39,6 ° sonst unter 39,4 °	8. II. 189, 5. IV. 245, 22. II. 202, 17. IV. 247, 6. III. 218, 24. IV. 253, 21. III. 238.	28. IV. 04. a. 0,15 ccm Tub. keine Reaction (39,3 °)	30. IV. 04. getödtet. Peribronch. u. mediast. Lymphdrüsen etwas geschwollen, in den ersteren bis hanfkorngrosse, in den letzteren linsengrosse käsige Herde. In den Lungen einige hanfkorngrosse käsige Herde. (Tb +)
10. II.—25. II. an manchen Tagen b. 39,8 °, sonst unt. 39,4 °	8. II. 112, 4. IV. 158, 22. II. 125, 18. IV. 162, 7. III. 138, 24. IV. 164, 21. III. 147.	28. IV. 04. a. 0,15 ccm Tub. keine Reaction (39,4 °)	30. IV. 04. getödtet. Lungen vollkommen gesund; praescap., peribronch. und popliteale Lymphdrüsen etwas acut geschwollen, Rindensubstanz injicirt, ohne Tuberkeln. Auf der Pleura costalis einige röthlichgraue, saftige Zotten (Tb nur durch Verimpfung der Zotten +).
18. II. 40,0 °; 16. III. 39,8 °; sonst unter 39,6 °	8. II. 126, 4. IV. 151, 22. II. 133, 18. IV. 151, 6. III. 143, 23. IV. 153, 21. III. 150.	28. IV. 04. a. 0,15 ccm Tub. keine Reaction (39,2 °)	30. IV. 04. getödtet. In den Lungen ein hanfkorngrosses u. drei hirsekorngrosse eingekapselte gelblichgraue Knötchen. Peribronch. und mediastin. Lymphdrüsen kaum grösser, enthalten viele mohnkorngrosse verkalkte Körnchen. (Tb +).
Stets über 40,1 °, in d. letzten Tagen 40,8—41,2 °	8. II. 66.	Seit 2. II. zunehmende Athembeschwerde, Schwäche u. Appetitlosigkeit	14. II. 04. umgestanden. Acute miliare Lungentuberculose. Peribronch. und mediast. Lymphdrüsen hochgradig geschwollen, in deren Gewebe durchscheinende Tuberkeln. Uebrige Lymphdrüsen acut geschwollen. (Tb +).
Bis 12. II. 40 bis 40,5 °, später bis 41,2 °	8. II. 70, 15. II. 65.	Seit 13. II. Appetitlosigkeit, Athembeschwerde u. zunehmende Schwäche	23. II. 04. umgestanden. Acute Miliartuberculose der Lungen, Leber, Nieren und der pectoralen Lymphdrüsen. Rechte praescapul. Lymphdrüse 6 cm lang, mit grauweissen Flecken. (Tb +).
4. II. 41,0 °, später 39,8—40,1 °; vom 12. II.—19. II. 41,2 bis 41,5 °; zuletzt 39,8—39,6 °	8. II. 80, 15. II. 75.	Seit 3. II. schlechte Fresslust, später Appetitlosigkeit, Atembeschwerde, Schwäche	25. II. 04. umgestanden. Acute Miliartuberculose der Lungen, Leber, Nieren und der pectoralen Lymphdrüsen. (Tb +).
Stets zw. 40,1 und 40,8 °; an den letzten 2 Tagen 41,1—41,6 °	8. II. 73.	Seit 8. II. Athembeschwerde, Appetitlosigk., Schwäche	14. II. 04, umgestanden. Acute Miliartuberculose der Lungen u. der pectoralen Lymphdrüsen (nadelstichgrosse durchscheinende Knötchen). (Tb +).

kartoffeln junge Rinder von 70—80 kg Körpergewicht nach intravenöser Injection in zwei Wochen an acuter miliarer Lungentuberculose getödtet haben, während nach der Injection gleicher Mengen der Stämme I und II der Tod 9 bezw. 11 Tage später eingetreten ist (s. Tab. III, Nr. 20—23)[1].

Sämmtliche vier Controlthiere sind somit nach der Infection schwer erkrankt und innerhalb von 17—28 Tagen an acuter Miliartuberculose umgestanden,

Die vorher schutzgeimpften Rinder haben auf die Controlinfection stark reagirt, ihre Körpertemperatur war auch später in der ersten Zeit zuweilen erhöht, nachher waren sie aber stets fieberlos und nahmen, bei normaler Entwicklung, allmählich an Körpergewicht zu.

Die drei Rinder sind drei Monate nach der virulenten Controlinfection getödtet worden und hat die hierauf vorgenommene Section unbedeutende und zumeist in Heilung begriffene tuberculöse Veränderungen in den inneren Organen nachgewiesen. In einem Falle (Nr. 18) waren die Lungen vollkommen gesund und nur einige frische Bindegewebswucherungen auf dem Rippenfell haben den Verdacht auf Tuberculose erweckt, der dann durch die Thierimpfung bestätigt worden ist. In einem zweiten Falle (Nr. 19) haben die peribronchialen Lymphdrüsen ausschliesslich ganz kleine verkalkte Körnchen enthalten.

In dieser Versuchsreihe haben somit mit einem Affentuberculosebacillusstamm und mit zwei Menschentuberculosebacillenstämmen geimpfte junge Rinder eine ähnliche Resistenz gegenüber der sehr stark virulenten Controlinfection bekundet, wie die mit Behring'schem Original-Impfstoff schutzgeimpften Rinder der ersten Versuchsreihe. Ja der Erfolg hat sich diesmal noch günstiger gestaltet. Ob dieser Unterschied durch die in uneingetrocknetem Zustande verwendelen frischen Culturen, durch das jugendliche Alter der Impfthiere oder aber durch die etwas grösseren Abstände zwischen den einzelnen Impfungen und der Section bedingt waren, mag vorläufig dahingestellt bleiben.

Die hier geschilderten Versuche beweisen somit, in Uebereinstimmung mit v. Behring's Erfahrungen und Angaben, dass Bacillenculturen vom Typus des Menschentuberculosebacillus jungen Rindern auf intravenösem Wege einverleibt, deren Widerstandsfähigkeit gegenüber der pathogenen Wirkung virulenter Rindertuberculosebacillen sehr bedeutend. erhöhen. Wohl hatte die virulente Infection bei den schutzgeimpften Thieren in jedem Falle in einzelnen inneren Organen tuberculöse Veränderungen hervorgerufen. jedoch waren dieselben, mit einer Ausnahme, stets geringgradig, zeigten in den meisten Fällen Anzeichen der Abgrenzung, bezw. der beginnenden Abheilung und konnten darin Bacillen in einem Falle (Nr. 7) überhaupt nicht, in einem anderen (Nr. 18) nur durch den Thierversuch nachgewiesen werden. Bei der Beurtheilung dieser Versuchsresultate verdient der Umstand jedenfalls besondere Beachtung, dass die virulente Infection sehr stark war, indem die Dosis 0,02—0,025 g des Stammes Tb-Rb 18 nach Römer's Versuchen (l. c.) ca. die zwanzigfache tödtliche Dosis für junge Rinder darstellt, wie denn auch sämmtliche Controlrinder in Folge dieser Infection spätestens nach acht

[1] Sowohl in dieser als auch in den Tabellen I und II sind die Reactionen auf Injectionen der Schutzimpfstoffe und der Tb-Rb-Culturen in der von v. Behring empfohlenen Weise bezeichnet. Es bedeutet somit: 0 = Ausbleiben jeder Reaction; I = kurze Fieberreaction; II = 2—4 Tage anhaltende Fieberreaction; III = 5—8 Tage anhaltende Reaction, verbunden mit anderweitigen Krankheitserscheinungen (Husten, Gewichtsverlust, Verminderung der Fresslust, Diarrhoe etc.).

Wochen umgestanden sind. Es ist möglich, ja in hohem Grade wahrscheinlich, dass die Verimpfung kleinerer Virusmengen, z. B. der einfachen oder nur wenig höheren Dosis, überhaupt keine krankhaften Veränderungen bei den schutzgeimpften Thieren hervorgerufen hätte. Der sehr auffallende Unterschied jedoch, der in der Intensität und Ausbreitung der durch solche grossen Virusmengen einerseits bei den schutzgeimpften, andererseits bei den Controlrindern, hervorgerufenen Veränderungen constatirt wurde, beweist in einer vielleicht noch mehr überzeugenden Weise die Wirksamkeit der in der Rede stehenden Schutzimpfung.

Erfolglos war nur in einem Falle (Tab. II, No. 3) die Schutzimpfung. Die alimentäre Infection blieb zwar wirkungslos, jedoch hatte die intravenöse Infection eine rasch zum Tode führende Erkrankung zu Folge. Auffallend war es in diesem Falle, dass das betreffende Thier weder auf die erste, noch auf die zweite Impfung reagirt hatte und nachdem in den übrigen Fällen mit bedeutend günstigerem Resultate die zweite Schutzimpfung in der Regel eine ausgesprochene Reaction ausgelöst hat, so scheint dies darauf hinzudeuten, dass eine fieberhafte Reaction nach der zweiten Impfung für das Zustandekommen einer hinreichenden Immunität eine gewisse Bedeutung hat und in dieser Richtung wäre dieselbe als ein günstiges Zeichen zu betrachten. Dem widerspricht jedoch der Fall Nr. 18 (Tab. III), wo das betreffende Thier auf die zweimalige Impfung ebenfalls nicht reagirt hat und dennoch der späteren virulenten Infection widerstanden hat.

Die nach der ersten Schutzimpfung eintretende fieberhafte Reaction betrachtet v. Behring als ein Zeichen dafür, dass das betreffende Thier bereits vorher tuberculös inficirt war und erachtet er darum eine solche Reaction bis zu einem gewissen Grade als mit der Tuberculinreaction gleichwerthig. In unseren Versuchen correspondirte ebenfalls das Ausbleiben der Reaction nach der ersten Impfung mit der vorherigen negativen Tuberculinreaction, mit einer Ausnahme, indem das Rind Nr. 7 (s. Fiebercurve), das auf Tuberculin mit einer Temperaturerhöhung von 38,7° auf 40,2° reagirte, nachher die erste Schutzimpfung ohne Reaction vertragen hat.

Eine Reaction nach der zweiten Impfung kann, wenigstens in den Fällen, wo letztere nicht später als ca. zwei Monate nach der ersten vorgenommen wird, nicht mehr in diesem Sinne verwerthet werden. Dieselbe deutet vielmehr darauf hin, dass die erste Impfung eine Ueberempfindlichkeit gegenüber einer späteren tuberculösen Infection wenigstens für eine gewisse Zeit hervorgerufen hat, ausserdem kann aber nach der zweiten Impfung eine Tuberculinüberempfindlichkeit constatirt werden.

Versuch. Zwei junge Rinder (No. 9 und 10) von 128 bezw. 140 kg Körpergewicht, die vorher auf Tuberculin gar nicht reagirten, haben die erste Impfung (1 I.-E.) ebenfalls ohne Reaction überstanden, indem die Temperatur bei dem einen überhaupt nicht, bei dem anderen aber nur auf 39,8° gestiegen ist. Die sechs Wochen später vorgenommene zweite Impfung mit je 0,01 g Impfstoff hat in beiden Fällen eine heftige Reaction ausgelöst (4—5 Tage anhaltendes Fieber, am ersten Tage 41,0 bezw. 40,7°). Beide Thiere haben zwei Monate später auf 2,0 g Rohtuberculin mit zwei Tage anhaltendem Fieber (bis auf 40,8 bezw. 40,6°) reagirt. Die nach weiteren 1½ Monaten vorgenommene Section hat in keinem Fall tuberculöse Veränderungen nachgewiesen.

Demgegenüber ist bei einem dritten Rind von 118 kg Körpergewicht, das vorher auf 0,1 g Tuberculin positiv reagirte, nach Einspritzung von 0,004 g Impfstoff die Körpertemperatur von 39,0° auf 40,8° gestiegen und wurde bei demselben gleichzeitig einige Tage hindurch Husten und Verminderung der Fresslust beobachtet. Vier Monate später hat 0,1 g Tuberculin wieder eine positive Reaction ausgelöst und hatte die nach weiteren sechs Wochen vorgenommene Section im retropharyngealen Bindegewebe eine kinderfaustgrosse käsige Geschwulst nnd auf der linken Halsseite eine taubengrosse, theilweise verkäste Lymphdrüse nachgewiesen (in beiden Tuberkelbacillen).

Dieser Versuch bezeugt einerseits, dass die erste Impfung bei einem tuberculösen Rinde eine fieberhafte Reaction auslöst, andererseits, dass die Schutzimpfung selbst mit 0,004 bezw. 0,01 g Impfstoff in den Lungen und in den peribronchialen Lymphdrüsen keine tuberculösen Veränderungen hervorruft, und zwar selbst dann nicht, wenn das Thier bereits vorher tuberculös war.

Die Temperaturerhöhung bei den zwei schutzgeimpften Rindern auf 2,0 g Rohtuberculin muss als positive Tuberculinreaction angesehen werden, denn bei einem gesunden Rinde hat sich auf dieselbe Dosis die Temperatur nur um 0,4° erhöht. Uebrigens war die Fiebercurve bei den schutzgeimpften Rindern auffallend verschieden von der typischen Tuberculinreactionsfiebercurve, indem in beiden Fällen in ganz übereinstimmender Weise die Temperaturerhöhung bereits in der sechsten Stunde ihr Maximum erreicht hat, worauf ein rascher Abfall und hierauf noch eine zweimalige, geringere Temperaturerhöhung eingetreten ist. (S. Fiebercurven betr. Rb No. 9 u. 10.)

Ein eigenthümliches Verhalten gegenüber dem Tuberculin konnte bei jenen Rindern beobachtet werden, die nach vorheriger zweimaliger Schutzimpfung, nachher mit 0,02 g Tb-Rb 18 intravenös inficirt worden sind. Von sechs Fällen nämlich, wo die Tuberculinprobe $2^1/_2$ Monate nach der virulenten Infection in Anwendung gekommen ist, haben fünf Rinder (No. 5, 7, 15, 18 und 19) auf 0,2 g bezw. 0,15 g Tuberculin (Preisz) gar nicht reagirt und nur bei einem (No. 1) hat sich die Temperatur von 39,0° auf 40,8° erhöht. Diese auffallende Unempfindlichkeit der ersteren fünf Rinder gegenüber dem Tuberculin erinnert an das ähnliche Verhalten von Rindern, die in Folge natürlicher Ansteckung bereits schwerkrank sind, sowie solcher, die kurz vorher eine grössere Tuberculindosis erhalten hatten, bei welchen das Tuberculin bekanntlich in manchen Fällen ebenfalls keine Reaction auslöst. Es scheint dies darauf hinzudeuten, dass durch eine starke Infection bezw. eine Saturirung des Organismus mit den giftigen Producten des Tuberculosebacillus, im Gegensatze zu einer schwachen Infection, die Empfindlichkeit gegenüber dem Tuberculin oder wenigstens gegenüber kleinen Dosen desselben, auf eine gewisse Zeit herabgemindert wird.

---

v. Behring's und seiner Mitarbeiter ausgedehnte grundlegende Versuche, die seitdem auf mehreren Gütern gewonnenen Erfahrungen, sowie auch die hier mitgetheilten Versuche haben die Richtigkeit des den Behring'schen Schutzimpfungen zu Grunde liegenden Principes nachgewiesen. Aufgabe weiterer Versuche und Beobachtungen wird es sein, festzustellen, wie lange die durch diese Schutzimpfung hervorgerufene

Immunität anhält und namentlich bis zu welchem Grade sich dieselbe unter natürlichen Verhältnissen, besonders in stärker inficirten Rinderbeständen, gegenüber der hier Monate und Jahre hindurch fast ununterbrochen stattfindenden Infection bewährt. Diesbezügliche Versuche sind an vielen Orten, so auch in Ungarn, sowohl in Instituten als auch auf grösseren Gütern derzeit im Gange, deren Resultate werden sich jedoch erst nach jahrelangen Beobachtungen endgültig beurtheilen lassen. Dann erst wird auch die Frage endgültig beantwortet werden können, inwieweit die neue Art der Bekämpfung der Rindertuberculose, die in erster Reihe durch eine Erhöhung der Widerstandsfähigkeit der Thiere die Krankheit einzudämmen trachtet, an Stelle des Bang'schen Verfahrens treten kann, welch' Letzteres, ohne Aenderung der natürlichen Empfänglichkeit der Rinder für die tuberculöse Infection, ausschliesslich durch Herabsetzung und womöglich Ausschliessung der Ansteckungsgefahr die Krankheit aus den inficirten Beständen auszurotten bestrebt ist und sich auch schon in der Praxis erfolgreich bewährt hat.

(Aus dem Marburger Behringwerk.)

Weitere Studien zur Frage der intrauterinen und extrauterinen Antitoxinübertragung von der Mutter auf ihre Nachkommen.

Von

Privatdocent Dr. **Paul H. Römer.**

I.

Die antitoxische Function des Diphtherieheilserums und des Tetanusheilserums ist geknüpft an die genuinen Serumproteïne (Albumin und Globulin), und alle bisherigen Angaben über Isolirung einer antitoxisch wirksamen eiweissfreien Substanz des Blutserums haben sich als irrthümlich herausgestellt. Jede Einwirkung physikalischer oder chemischer Art, die zu einer Denaturirung des genuinen, antitoxisch wirksamen Eiweissmoleküls führt, hat Antitoxinverlust zur Folge und vollständiger Abbau der genuinen Proteïne bis zum Albumosen- oder Peptoncharakter führt auch zur Zerstörung der antitoxischen Function.

Im Blutserum finden sich die genuinen Proteïne in colloïdal gelöstem Zustand vor, was man neuerdings sehr sinnfällig mit dem Siedentopf-Zsigmondy'schen Ultramikroskop demonstriren kann. Die schwere Dialysirbarkeit colloïdal gelöster Substanzen macht es verständlich, dass in einem früher von mir mitgetheilten Versuche (1) im Blute eines Fohlens, welches von einer isopathisch gegen Diphtherie immunisirten Mutterstute abstammte, sich keine Spur von Antitoxin unmittelbar nach der Geburt fand, während das Mutterblut 50 A. E. pro Cubikcentimeter enthielt. Mütterliches und fötales Blut sind ja bekanntlich durch eine dialysirend wirksame Membran von einander getrennt. Da mir ausserdem Versuche an Kaninchen ähnliche Ergebnisse lieferten, glaubte ich den Nichtübergang des antitoxischen Bluteiweisses von der Mutter auf den Fötus als etwas Gesetzmässiges um so mehr ansehen zu dürfen, als ich zwingende Beweise für die Möglichkeit des normalen Antitoxinüberganges von der Mutter auf den Fötus in der Literatur nicht finden konnte.

In seiner Würzburger Habilitationsschrift theilt nun Polano (3) Untersuchungen am Menschen mit, welche die Uebertragungsmöglichkeit des Tetanusantitoxins von der Mutter auf den Fötus mindestens sehr wahrscheinlich machen. Die Versuchsergebnisse Polano's veranlassten mich, die Frage des intrauterinen Antitoxinübergangs von neuem experi-

mentell in Angriff zu nehmen, indem ich einmal direct am Menschen die Angaben Polano's nachprüfte und andererseits auch an mehreren Thierarten experimentirte. Die Ergebnisse meiner Untersuchungen sollen weiter unten im Zusammenhang besprochen werden.

Zur Erläuterung der nachfolgenden Versuchsreihen will ich vorausschicken, dass in sämmtlichen Experimenten die schwangeren Mutterthiere durch Injection antitoxischen Pferdeserums immunisirt worden sind und ebenso auch die schwangeren Frauen. Zur Prüfung auf Antitoxin wurde in den Versuchen bei Menschen das retroplacentare Blut (mütterliches Blut) und das Nabelschnurblut (fötales Blut) benutzt. Bei den grossen Thieren wurde dem Mutterthiere eine Blutprobe aus der Jugularis entnommen und ebenso dem neugeborenen Thier, noch ehe es hatte an der Mutter saugen können. In den Meerschweinchen- und Kaninchenversuchen wurde den Mutterthieren die Blutprobe aus der Jugularis bezw. aus der Ohrvene entnommen; die Jungen wurden, sobald die Geburt bemerkt war, entblutet.

Zur Erklärung der in den Versuchsprotokollen angewandten, in dem Marburger Institut gebräuchlichen, Abkürzungen bemerke ich, dass die in grossen deutschen Lettern gedruckten Anfangsbuchstaben 𝔐, 𝔎, 𝔖𝔠𝔥, 𝔑𝔡, 𝔓𝔣 Abkürzungen für die Bezeichnung der betreffenden Thierart, also Meerschwein, Kaninchen, Schaf, Rind, Pferd — sind; die danebenstehende grossgedruckte Zahl ist die Laboratoriumsnummer des betreffenden Thieres, die oben angefügte kleinere Zahl kennzeichnet das Gewicht des Thieres in Gramm. Es bedeutet also 𝔐 4044^{250} = Meerschwein No. 4044 von 250 g Gewicht. In den Tetanusversuchen ist der klinische Verlauf des experimentellen Tetanus durch folgende Zeichen charakterisirt: 0 = kein Tetanus, — = leichter localer Tetanus, ═ = mässiger localer Tetanus, ≡ = schwerer allgemeiner Tetanus und † = Tod an Tetanus. A. V. bedeutet, dass die betreffenden Versuchsthiere „ausser Versuch" gesetzt sind, dass der Versuch als abgeschlossen betrachtet wurde — sk. l. v. bezw. r. h. heisst, dass die betreffenden Toxin-Serummischungen subcutan nach der linken Achselhöhle hin bezw. nach der rechten Leistengegend hin eingespritzt wurden.

Die Giftwerthbestimmung des von mir benutzten Diphtheriegiftes (D. G.) ergab folgende Werte:

1 ccm = 15000 + M [1])
1 „ = 20825 + m [2]),
(also 1,2 „ = 25000 + m = 1 G. E.)

Da es sich bei den Prüfungen des Blutes der Neugeborenen darum handelte, möglichst geringe Antitoxinmengen nachzuweisen, so wählte ich kleine Testgiftdosen, die aber noch unverkennbare Diphtherievergiftungssymptome mit Sicherheit auslösten.

Das von mir benutzte Tetanusgift XIa ist durch folgende Werte gekennzeichnet:

---

1) 1 + M = tödtliche Minimaldosis für 1 g Lebend-Meerschweingewicht, sogen. directer Giftwert.

2) 1 + m = diejenige Giftmenge, welche von 1 — M (= $^1/_{25000}$ A. E.) zu L† neutralisirt wird, vorausgesetzt, dass zur Prüfung 1 A. E. bezw. G. E. einem gesunden Meerschwein von 250 g sk. l. v. injicirt wird.

1 ccm = 10000 + Ms [1])
1 „ = 1600000 + ms [2]).

Auch hier wurden möglichst kleine Giftdosen, in der Regel 0,0015 bis 0,0025 ccm, also für Mäuse von 15 g etwa die ein- bis zweimal tödtliche Minimaldosis, verwandt. Trotzdem sich das Gift in seinem directen und indirecten Giftwerth während der Zeitdauer der Untersuchungen sehr constant erwies, wurde bei den Prüfungen auf Spuren von Antitoxin nie unterlassen, Controllversuche in der Weise anzustellen, dass die betreffende Giftdosis gemischt mit dem Serum eines normalen, d. h. noch nie mit Gift oder Antitoxin behandelten Thieres derselben Art, einer Maus injicirt wurde.

Ich habe im Folgenden darauf verzichtet, alle Protokolle, die sich auf die Feststellung der Antitoxinmengen im mütterlichen und fötalen Blut beziehen einzeln aufzuführen, sondern nur diejenigen Prüfungen protokollarish wiedergegeben, welche Grenzbestimmungen darstellen und die entscheidenden Werthe liefern. Ehe ich genügende Anhaltspunkte für Beurtheilung der voraussichtlich im Blut bezw. in der Milch der Mutterthiere vorhandenen Antitoxinmengen gewann und danach zu exacter Antitoxinbestimmung übergehen konnte, mussten immer erst sehr viele Versuche angestellt werden.

Von den zahlreichen Versuchen an kleinen Versuchsthieren werde ich genauer nur die typischen mittheilen; über die Resultate der anderen soll nur summarisch berichtet werden.

A. Versuche an Meerschweinchen und Kaninchen.

1.

Meerschwein No. 4091, 580 g schwer, erhält am 10. 2. 04 2 ccm Diphtherieheilserum (= 1300 A. E.) subcutan und die gleiche Dosis am 16. 2. 04.

In der Nacht vom 16. 2. 04 auf den 17. 2. 04 erfolgt die Geburt von zwei Jungen (𝔐 4091 a und b). Die Brustwarzen des Mutterthieres waren vorher durch Collodium verklebt worden. Sofort nachdem die Geburt bemerkt ist, werden die Jungen entblutet, ihr Blut vereinigt und zur Gewinnung klaren Serums centrifugirt. Der Magen der Neugeborenen enthielt etwas zähen Schleim, keine Milch. Dem Mutterthier wurde eine reichliche Blutprobe entnommen.

a) Prüfung des Serums von 𝔐 4091 an 𝔐 5028 und 5027.

𝔐 5028	17. II. 04	18. II. Mässiges	𝔐 5027	17. II. 04	18. II. Starkes
17. II. 530	1,2 D. G. +	Oedem	17. II. 460	1,2 Ccm. D. G.	Oedem
18. II. 520	1 Ccm. Serum	19. II. Mässiges	18. II. 450	+ 1 Ccm. 1/20	† n. 36 Std.
19. II. 520	𝔐 4091	Oedem		Serum 𝔐 4091	
	sk. l. v.	20. II. Festes		sk. l. v.	
	geprüft auf 1 fach	Infiltrat		geprüft auf 20 fach	
		21. II. Festes			
		Infiltrat			
		24. II. glatt.			

1) 1 + Ms = tödtliche Minimaldosis für 1 g Lebend-Mausgewicht.

2) 1 + ms = diejenige Giftmenge, welche von 1 — Ms (= $^1/_{40000000}$ A. E.) zu L† neutralisirt wird, vorausgesetzt, dass zur Prüfung $^1/_{1000}$ A. E. bezw. $^1/_{1000}$ G. E. einer gesunden Maus von 15 g sk. r. h. injicirt wird.

b) Prüfung des Serums von 𝔐 4091a und 𝔐 4091b an 𝔐 5034.

𝔐 5034 17. II. 460 18. II. 440 19. II. 430 20. II. 420 21. II. 400	17. II. 04 0,03 Ccm. D. G. + 1 Ccm. Serum 𝔐 4091a sk. l. v.	18. II. Mässiges Oedem 19. II. Starkes Oedem 20. II. Starkes Oedem 21. II. krank † n. $4^1/_2$ Tag.	𝔐 5015 17. II. 400 18. II. 380 19. II. 380 20. II. 370 21. II. 360	17. II. 04 0,03 Ccm. D. G. + 1 Ccm. Control-𝔐-Serum sk. l. v. Controlversuch.	18. II. Mässiges Oedem. 19. II. Starkes Oedem 20. II. Starkes Oedem 21. II. krank † n. $4^1/_2$ Tag.

Das Serum des 𝔐 4091 (Mutterthier) enthielt also bei der Niederkunft ca. 5 A. E. pro Cubikcentimeter; im Serum der Jungen liess sich kein Antitoxin nachweisen. Zur Prüfung desselben wurde die ungefähr einfach tödtliche Dosis verwandt.

2.

Kaninchen No. 494, 1850 g schwer, erhält am 4. 2. 04 5 ccm Tetanusheilserum (= 40 A. E.) subcutan.

Am Morgen des 9. 2. 04 erfolgt die Geburt von 4 Jungen (𝔎 494 a bis d). Dieselben werden sofort post partum entblutet. Die Magen der Neugeborenen sind frei von Milch.

a) Prüfung des Serums von 𝔎 494 an 𝔐s 4030 und 4029.

𝔐s 4030 16,0	9. II. 04 in 4,0 { 0,2 Ccm. Serum 𝔎 494 + 0,25 Ccm. Tet. G. XIa 0,4 sk. r. h. geprüft auf $^1/_{20}$ A. E.	10. II. == † nach 24 Stunden	𝔐s 4029 15,0	9. II. 04 in 4,0 { 0,4 Ccm. Serum 𝔎 494 + 0,25 Ccm. Tet. G. XIa 0,4 sk. r. h. geprüft auf $^1/_{40}$ A. E.	10. II. 0 11. II. 0 12. II. 0 13. II. 0 14. II. 0 A. V.

b) Prüfung des Serums 𝔎 494a bis d an 𝔐s 4031.

𝔐s 4031 14,0	9. II. 04 0,5 Ccm. Serum 𝔎 494a + 0,0025 Ccm. Tet. G. XIa sk. r. h.	10. II. — 11. II. == † nach 48 Stunden	𝔐s 4027 16,0	9. II. 04 0,5 Ccm. Normales 𝔎-Serum + 0,0025 Ccm. Tet. G. XIa sk. r. h. Controlversuch.	10. II. — 11. II. = † nach 49 Stunden

Im Blute des durch einmalige Injection antitoxischen Pferdeserums gegen Tetanus immunisirten Mutterkaninchens fand sich also unmittelbar nach der Niederkunft mindestens $^1/_{40}$ Antitoxin-Einheit pro Cubikcentimeter; in zusammengemischten Blutserum der Neugeborenen liess sich kein Antitoxin nachweisen. Zur Prüfung des Serums der letzteren wurde die kaum zweifach tödtliche Minimaldosis des Tet. G. XIa benutzt.

3.

Meerschwein No. 5146, 730 g schwer, erhält am 16. 2. 04 4 ccm und am 24. 2. 04 5 ccm eines 650 fachen Diphtherieheilserums subcutan.

Am 25. 2. 04 erfolgt die Geburt zweier fast ausgewachsener todter Jungen. Der Organpresssaft dieser Föten wird ebenso wie eine sofort

nach der Niederkunft dem Mutterthiere entnommene Blutprobe auf Antitoxin geprüft.

Da nur sehr geringe Mengen Serum bezw. Organpresssaft zur Verfügung standen, musste ich auf eine genaue quantitative Antitoxinbestimmung verzichten.

a) Prüfung der Serums von 𝔐 5146 an 𝔐 5172 und 5171.

𝔐 5172 25. II. 270 26. II. 260	25. II. 04 $^{1}/_{30}$ Ccm. Serum 𝔐 5146 + 1,2 Ccm. D.G. (= 1 G. E.) sk. l. v. geprüft auf 30 fach	26. III. Ausgedehntes Oedem † nach 36 Stunden	𝔐 5171 25. II. 270 26. II. 265 27. II. 270 28. II. 270	25. II. 04 $^{1}/_{3}$ Ccm. Serum 𝔐 5146 + 1,2 Ccm. D. G. sk. r. h. geprüft auf 3 fach	26. II. glatt 27. II. „ 28. II. „ A. V.

b) Prüfung des Serums von 𝔐 5146a an 𝔐 5170.

𝔐 5170 25. II. 320 26. II. 310 27. II. 320 28. II. 300	25. II. 04 1 Ccm. Organ-Presssaft 𝔐 5146a + 0,06 Ccm.D.G. sk. l. v.	26. II. Mässiges Oedem 27. II. Mässiges Oedem 28. II. Festes Infiltrat 3. II. Hautnekrose erholt sich	𝔐 5169 25. II. 320 26. II. 310 27. II. 290 28. II. 280 29. II. 280 1. III. 260	25. II. 04 1 Ccm. Organ-Presssaft von normalem 𝔐 + 0,03 D. G. sk. l. v. Controlversuch.	26. II. Mässiges Oedem 27. II. Starkes Oedem 28. II. Starkes Oedem 29. II. krank † n. 5 Tagen

Im Organpresssaft der Föten waren Spuren von Diphtherie-Antitoxin nachweisbar; in 1 ccm des Serums vom Mutterthiere fanden sich 3 bis 30 A. E.

4.

Meerschwein No. 4884, 520 g schwer, erhält am 26. 1. 04 3 ccm und am 1. 2. 04 5 ccm eines achtfachen Tetanusheilserums subcutan.

In der Nacht vom 4. 2. auf den 5. 2. 04 erfolgt die Geburt eines Jungen (4884a). Es wird am Morgen des 5. 2. 04 entblutet. Im Magen findet sich Milch.

a) Prüfung des Serums von 𝔐 4884 an 𝔐𝔰 4048 und 4036.

𝔐𝔰 4048 13,0	5. II. 04 in 4,0 0,6 Ccm. Serum 𝔐 4884 + 0,25 Ccm. Tet. G. XIa sk. r. h. geprüft auf $^{1}/_{60}$ fach	6. II. 0 7. II. 0 8. II. 0 9. II. 0 10. II. 0 A. V.	𝔐𝔰 4036 13,0	5. II. 04 in 4,0 0,1 Ccm. Serum 𝔐 4884 + 0,25 Ccm. Tet. G. XIa 0,4 Ccm. sk. r. h. geprüft auf $^{1}/_{10}$ fach	6. II. ═ † nach 18 Stunden

b) Prüfung des Serums von 𝔐 4884a an 𝔐𝔰 4043 und 4035.

𝔐𝔰 4043 10,0	5. II. 04 0,25 Ccm. Serum 𝔐 4884a + 0,025 Ccm. Tet. G. XIa 0,4 Ccm. sk. r. h. geprüft auf $^{1}/_{250}$ fach	6. II. 0 4. II. 0 8. II. 0 9. II. 0 10. II. 0 A. V.	𝔐𝔰 4035 12,0	5. II. 04 0,1 Ccm. Serum 𝔐 4884a + 0,025 Ccm. Tet. G. XIa sk. r. h. geprüft auf $^{1}/_{100}$ fach	6. II. — 7. II. ═ † nach 68 Stunden

Controlversuch.

𝔐𝔰 4039	5. II. 94	6. II. ═
10,0	0,5 Ccm. Serum normaler	7. II. ═
	𝔐 + 0,0025 Ccm. Tet.	† nach
	G. XIa	44 Stunden
	sk. r. h.	

Das Serum des 𝔐 4884 enthielt demnach pro Cubikcentimeter mehr als $^1/_{60}$ A. E., dass des Jungen 4884a mehr als $^1/_{250}$ A. E.

5.

Kaninchen 495, 1880 g schwer, erhält am 4. 2. 04 3 Ccm Tetanusheilserum (= 24 A. E.) und am 9. 2. 04 5 Ccm (= 40 A. E.) subcutan.

Die Geburt von 5 Jungen erfolgt in der Nacht vom 9. 2. 04 auf den 10. 2. 04. Sofort nachdem die Geburt bemerkt ist, werden die Jungen entblutet und ihr Blut vereinigt (495a). Im Magen sämmtlicher Jungen findet sich Milch. Dem Mutterthiere wird eine Blutprobe abgenommen.

a) Prüfung des Serums von 𝔎 495 an 𝔐𝔰 4069 und 4071.

𝔐𝔰 4069	10. II. 04	11. II. 0	𝔐𝔰 4071	10. II. 04	11. II. ═
10,0	0,2 Ccm. Serum	12. II. 0	10,0	0,1 Ccm. Serum	† nach
	in 4,0 { 𝔎 495 +	13. II. 0		in 4,0 { 𝔎 495 +	24 Stunden
	0,25 Ccm. Tet.	14. II. 0		0,25 Ccm. Tet.	
	G. XIa	15. II. 0		G. XIa	
	0,4 sk. r. h.	A. V.		0,4 sk. r. h.	
	geprüft auf $^1/_{20}$ fach			geprüft auf $^1/_{10}$ fach	

b) Prüfung des Serums von 𝔎 495a an 𝔐𝔰 4065.

𝔐𝔰 4065	10. II. 04	11. II. 0
10,5	0,2 Ccm. Serum	12. II. 0
	𝔎 495a +	13. II. 0
	0,0025 Ccm. Tet.	14. II. 0
	G. XIa	15. II. 0
	sk. r. h.	A. V.
	geprüft auf $^1/_{1000}$ fach	

Controlversuch.

𝔐𝔰 4064	10. II. 04	11. II. ═
12,0	0,5 Ccm. normales	12. II. ═
	𝔎-Serum +	† nach
	0,0025 Ccm. Tet.	48 Stunden
	G. XIa	
	sk. r. h.	

1 ccm Serum des Kaninchens 495 enthielt somit weniger als $^1/_{10}$ A. E. und mehr als $^1/_{20}$ A. E.; in 1 ccm Serum 𝔎 495a konnte mindestens $^1/_{1000}$ A. E. nachgewiesen werden. Leider war die kleine Blutprobe verbraucht, sodass eine genauere Austitrirung unmöglich war.

6.

Meerschwein No. 4872, 500 g schwer, erhält am 1. 2. 04 3 ccm, am 6. 2., 11. 2., 16. 2., 20. 2., 24. 2. und 29. 2. 04 je 5 ccm eines 650 fachen Diphtherieheilserum subcutan.

Am 1. 2. 04 werden die Brustwarzen am Ansatz mit Seide fest umschnürt und fallen nach einigen Tagen nekrotisch ab.

In der Nacht vom 6. 3. 04 auf den 7. 3. 04 erfolgt die Geburt von 2 Jungen, die durch Entbluten getödtet werden. Ihr Blut wird vereinigt, der Magen der Neugeborenen ist frei von Milch. Dem Mutterthiere wird ebenfalls eine Blutprobe abgenommen.

a) Prüfung des Serums von 𝔐 4872 an 𝔐s 167 und 5168

𝔐 5167 7. III. 420 8. III. 390	7. III. 04 1 Ccm. $^1/_5$ Serum 𝔐 4872 + 1,2 Ccm. D. G. sk. l. v. geprüft auf 5 fach	8. III. Starkes Oedem. † n. 24 Std.	𝔐 5168 7. III. 270 8. III. 270 9. III. 265 10. III. 270	7. III. 04 1 Ccm. Serum 𝔐 4872 + 1,2 Ccm. D. G. sk. r. h. geprüft auf 1 fach	8. III. glatt 9. III. „ 10. III. „ A. V.

b) Prüfung des Serums von 𝔐 4872a an 𝔐 5178.

			Controlversuch.		
𝔐 5178 7. III. 300 8. III. 290 9. III. 290 10. III. 300	7. III. 04 1 Ccm. Serum 𝔐 4872a + 0,06 Ccm. D. G. sk. l. v. geprüft auf $^1/_{20}$ fach	8. III. Geringes Oedem. 9. III. Spur Oedem 10. III. Glatt A. V.	𝔐 5181 7. III. 290	7. III. 04 1 Ccm. normales 𝔐-Serum + 0,06 Ccm. D. G. sk. l. v.	8. III. Mässiges Oedem 9. III. Starkes Oedem † n. 60 Std.

Das Serum des Mutterthieres enthielt demnach zwischen 1 bis 5 A. E. pro Cubikcentimeter, das des Neugeborenen etwa $^1/_{20}$ A. E. pro Cubikcentimeter.

7.

Meerschwein 5149, 840 g schwer, erhält am 16. 2. 04 2 ccm, am 20. 2. 04 4 ccm und am 24. und 29. 2. 04 je 5 ccm eines achtfachen Tetanusheilserums subcutan. Die Brustwarzen des Thieres werden am 20. 2. 04 am Ansatz fest umschnürt und fallen nach einigen Tagen nekrotisch ab. In der Nacht vom 2. 3. 04 auf den 3. 3. 04 erfolgt die Geburt von 2 Jungen, die sofort entblutet werden. Ihr Magen ist frei von Milch, dem Mutterthier wird eine Blutprobe abgenommen.

a) Prüfung des Serums von 𝔐 5149 an 𝔐s 4173 und 4180.

𝔐s 4173 13,0	3. III. 04 0,05 Ccm. Serum 𝔐 5149 + 0,25 Ccm. Tet. G. XIa in 4,0 0,4 sk. r. h. geprüft auf $^1/_{50}$ fach	4. III. — 5. III. ═ † nach 41 Stunden	𝔐s 4180 13,0	3. III. 04 0,1 Ccm. Serum 𝔐 5149 + 0,25 Ccm. Tet. G. XIa 0,4 sk. r. h. geprüft auf $^1/_{10}$ fach	4. III. 0 5. III. 0 6. III. 0 7. III. 0 8. III. 0 A. V.

b) Prüfung des Serums von 𝔐 5149a.

𝔐s 4172 11,0	3. III. 04 0,1 Ccm. Serum 𝔐 5149a + 0,025 Ccm. Tet. G. XIa sk. r. h. geprüft auf $^1/_{100}$ fach	4. III. 0 5. III. 0 6. III. 0 7. III. 0 8. III. 0 A. V.

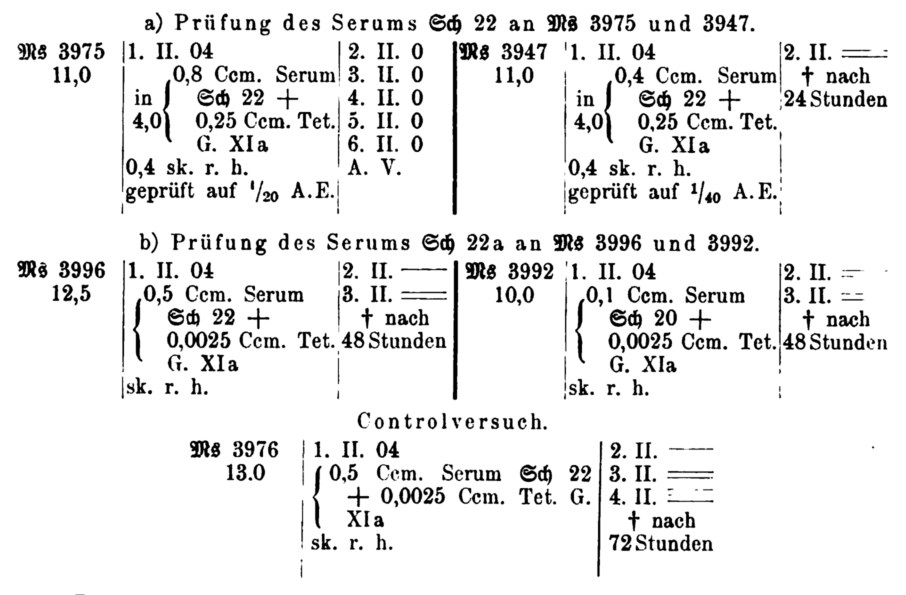
Das Serum des Mutterthieres enthielt also pro Cubikcentimeter mindestens $^1/_{10}$ A. E., das des Jungen mindestens $^1/_{100}$ A. E.

B. Versuche an grösseren Thieren.

1.

Ein gravides Schaf (No. 22), Gewicht 57 000 g, erhält am 31. 1. 04 eine subcutane Injection von 25 ccm Tetanusserum (= 200 A. E.); 24 Stunden später erfolgt die Geburt eines gesunden Jungen (22a). Noch

ehe das Neugeborene an der Mutter hatte saugen können, wird ihm eine Blutprobe aus der Jugularis abgenommen, ebenso dem Mutterschaf sowie einem noch nie mit Tetanusgift oder Tetanus-Antitoxin behandelten Controlschaf.



a) Prüfung des Serums Sch 22 an Ms 3975 und 3947.

Ms 3975 11,0	1. II. 04 in 4,0 { 0,8 Ccm. Serum Sch 22 + 0,25 Ccm. Tet. G. XIa 0,4 sk. r. h. geprüft auf $^1/_{20}$ A.E.	2. II. 0 3. II. 0 4. II. 0 5. II. 0 6. II. 0 A. V.	Ms 3947 11,0	1. II. 04 in 4,0 { 0,4 Ccm. Serum Sch 22 + 0,25 Ccm. Tet. G. XIa 0,4 sk. r. h. geprüft auf $^1/_{40}$ A.E.	2. II. == † nach 24 Stunden

b) Prüfung des Serums Sch 22a an Ms 3996 und 3992.

Ms 3996 12,5	1. II. 04 { 0,5 Ccm. Serum Sch 22 + 0,0025 Ccm. Tet. G. XIa sk. r. h.	2. II. — 3. II. == † nach 48 Stunden	Ms 3992 10,0	1. II. 04 { 0,1 Ccm. Serum Sch 20 + 0,0025 Ccm. Tet. G. XIa sk. r. h.	2. II. — 3. II. == † nach 48 Stunden

Controlversuch.

Ms 3976 13.0	1. II. 04 { 0,5 Ccm. Serum Sch 22 + 0,0025 Ccm. Tet. G. XIa sk. r. h.	2. II. — 3. II. == 4. II. == † nach 72 Stunden

Das Serum des Schafes 22 enthielt also etwa $^1/_{60}$ A. E. pro Cubikcentimeter; das Blut des Schafes 22a war unmittelbar nach der Geburt antitoxinfrei.

2.

Rind 70, zum viertenmal gravid, Gewicht 500 000 g, erhält am 30. 1. 04 100 Ccm Tetanusserum (800 A. E.) und am 6. 2. 04 die gleiche Dosis subcutan. 26 Stunden nach der letzten Injection erfolgt die Geburt eines gesunden Kalbes (No. 70a). Es wird demselben, noch ehe es an der Mutter gesaugt hat, Blut aus der Jugularis entnommen, ebenso dem Rind 70, sowie einem als Controlrind dienenden jungen Rinde No. 82.

a) Prüfung des Serums vom Rd 70 an Ms 4054 und 4062.

Ms 4054 10,0	8. II. 04 in 4,0 { 0,5 Ccm. Serum Rd 70 + 0.25 Ccm. Tet. G. XIa 0,4 sk. r. h. geprüft auf $^1/_{50}$ fach	9. II. 0 10. II. 0 11. II. 0 12. II. 0 13. II. 0 A. V.	Ms 4062 10,0	8. II. 04 in 4,0 { 0,25 Ccm. Serum Rd 70 + 0,25 Ccm. Tet. G. XIa 0,4 Ccm. sk. r. h. geprüft auf $^1/_{25}$ fach	9. II. — 10. II. == † nach 60 Stunden

b) Prüfung des Serums von Rd 70a an Ms 4047 und 4050.

Ms 4047 11,0	8. II. 04 { 0,5 Ccm. Serum Rd 70a + 0,0015 Ccm. Tet. G. XIa sk. r. h.	9. II. 0 10. II. — 11. II. == 12. II. == † nach 100 Std.	Ms 4050 12,0	8. II. 04 { 0,5 Ccm. Serum Rd 70a + 0,0025 Ccm. Tet. G. XIa sk. r. h.	9. II. — 10. II. == † nach 48 Stunden

Controlversuche.

Ms 4046 11,0	8. II. 04 0,5 Ccm. Serum Rd 82 + 0,0015 Ccm. Tet. G. XIa sk. r. h.	9. II. 0 10. II. — 11. II. ═ 12. II. ═ † nach 96 Stunden	Ms 4049 13,0	8. II. 04 0,5 Ccm. Serum Rd 82 + 0,0025 Ccm. Tet. G. XIa sk. r. h.	9. II. — 10. II. ═ † nach 46 Stunden

c) Prüfung der Milch von Rd 70 an Ms 4063 und 4060.

Ms 4063 10,0	8. II. 04 0,1 Ccm. Milch Rd 70 vom 7. II. 04 + 0,0025 Ccm. Tet. G. XIa sk. r. h. geprüft auf $^1/_{500}$ A. E.	9. II. 0 10. II. 0 11. II. 0 12. II. 0 A. V.	Ms 4060 10,0	8. II. 04 0,1 Ccm. Milch Rd 70 vom 7. II. 04 + 0,025 Ccm. Tet. G. XIa sk. r. h. geprüft auf $^1/_{100}$ fach	9. II. 0 10. II. — 11. II. ═ 13. II. ═ 22. II. — 29. II. 0 A. V.

Controlversuch.

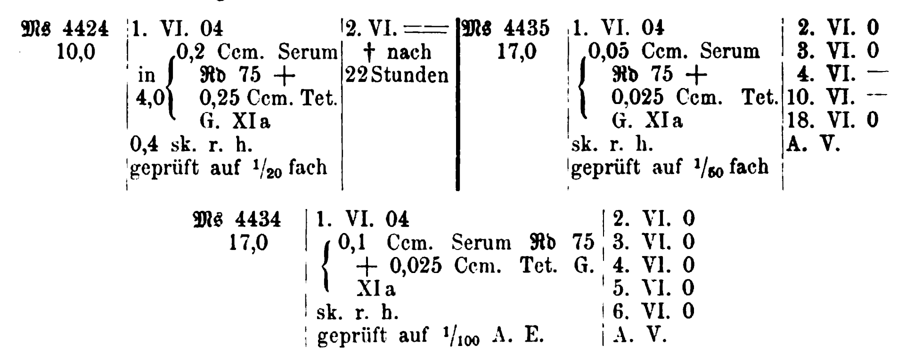
Ms 4059 10,0	8. II. 04 0,1 Ccm. Normale Milch + 0,0025 Ccm. Tet. G. XIa sk. r. h.	9. II. — 10. II. ═ † nach 50 Stunden

Es enthielt also am Tage der Niederkunft das Serum des Rindes 70 pro Cubikcentimeter etwa $^1/_{80}$ A. E.; in der Milch fand sich am gleichen Tage pro Cubikcentimeter $^1/_{100}$ A. E. Das Blut des Rindes 70a war unmittelbar nach der Geburt antitoxinfrei.

3.

Rind 75, zum ersten Mal gravid, erhält am 21. 5. 04 50 ccm Tetanusserum (400 A. E.) und am 27. 5. 04 die gleiche Dosis subcutan. Am 1. 6. 04 erfolgt die Geburt eines gesunden Kalbes (75a), dem unmittelbar nach der Geburt ebenso wie dem Mutterthier sowie dem als Controlrind dienenden Rind No. 40 eine Blutprobe abgenommen wird.

a) Prüfung des Serums von Rd 75 an Ms 4424, 4435 und 4434.



Ms 4424 10,0	1. VI. 04 in 4,0: 0,2 Ccm. Serum Rd 75 + 0,25 Ccm. Tet. G. XIa 0,4 sk. r. h. geprüft auf $^1/_{20}$ fach	2. VI. ═ † nach 22 Stunden	Ms 4435 17,0	1. VI. 04 0,05 Ccm. Serum Rd 75 + 0,025 Ccm. Tet. G. XIa sk. r. h. geprüft auf $^1/_{50}$ fach	2. VI. 0 3. VI. 0 4. VI. — 10. VI. — 18. VI. 0 A. V.

Ms 4434 17,0	1. VI. 04 0,1 Ccm. Serum Rd 75 + 0,025 Ccm. Tet. G. XIa sk. r. h. geprüft auf $^1/_{100}$ A. E.	2. VI. 0 3. VI. 0 4. VI. 0 5. VI. 0 6. VI. 0 A. V.

b) Prüfung der Milch von Rd 75 an Ms 4463 und 4440.

Ms 4463 15,0	1. VI. 04 0,05 Ccm. Milch Rd 75 vom 1. VI. 04 + 0,025 Ccm. Tet. G. XIa sk. r. h. geprüft auf $^1/_{50}$ fach	2. VI. — 3. VI. ≡ † nach 60 Stunden	Ms 4440 18,0	1. VI. 04 0,1 Ccm. Milch Rd 75 vom 1. VI. 04 + 0,025 Ccm. Tet. G. XIa sk. r. h. geprüft auf $^1/_{100}$ fach	2. VI. 0 3. VI. 0 4. VI. 0 5. VI. 0 6. VI. 0 A. V.

c) Prüfung des Serums von Rd 75a an Ms 4437 und 4439.

Ms 4437 14,0	1. VI. 04 0,5 Ccm. Serum Rd 75a + 0,0015 Ccm. Tet. G. XIa sk. r. h.	2. VI. 0 3. VI. — 4. VI. ═ 5. VI. ≡ † nach 96 Stunden	Ms 4439 14,5	1. VI. 04 0,5 Ccm. Serum Rd 75a + 0,0025 Ccm. Tet. G. XIa sk. r. h.	2. VI. — 3. VI. ≡ † nach 51 Stunden

Controlversuche.

Ms 4436 14,0	1. VI. 04 0,5 Ccm. Serum Rd 40 + 0,0025 Ccm. Tet. G. XIa sk. r. h.	2. VI. 0 3. VI. — 4. VI. ≡ 5. VI. ≡ † nach 96 Stunden	Ms 4438 14,0	1. VI. 04 0,5 Ccm. Serum Rd 40 + 0,0025 Ccm. Tet. G. XIa sk. r. h.	2. VI. — 3. VI. ≡ † nach 60 Stunden

Das Serum des Rindes 75 enthielt also pro Cubikcentimeter etwa $^1/_{40}$ A. E., die Milch des Rindes 75 etwa $^1/_{100}$ A. E. Das Serum des Rindes 75a enthielt unmittelbar nach der Geburt kein Antitoxin.

4.

Rind 72, zum dritten Mal gravid, 5 Jahre alt, erhält am 2. 6. 04 50 ccm Tetanusserum (400 A. E. subcutan). Am 8. 6. 04 erfolgt die Geburt eines gesunden Kalbes (72a), dem unmittelbar post partum ebenso wie dem Mutterthier eine Blutprobe entnommen wird.

a) Prüfung des Serums von Rd 72 an Ms 4497, 4496 und 4495.

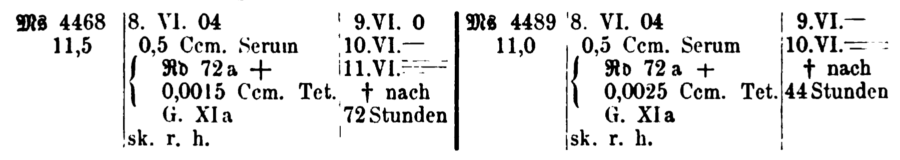
Ms 4497 17,5	8. VI. 04 0,05 Ccm. Serum Rd 72 + 0,025 Ccm. Tet. G. XIa sk. r. h. geprüft auf $^1/_{50}$ fach	9. III. ≡ † nach 30 Stunden	Ms 4496 14,0	8. VI. 04 0,1 Ccm. Serum Rd 72 + 0,025 Ccm. Tet. G. XIa sk. r. h. geprüft auf $^1/_{100}$ fach	9. VI. 0 10. VI. — 11. VI. ═ 12. VI. ≡ † nach $4^1/_2$ Tagen

Ms 4495	8. VI. 04 0,2 Ccm. Serum Rd 72 + 0,025 Ccm. Tet. G. XIa sk. r. h. geprüft auf $^1/_{200}$ A. E.	9. VI. 0 10. VI. 0 11. VI. 0 12. VI. 0 13. VI. 0 A. V.

b) Prüfung der Milch von Rd 72.

Ms 4498 11,5	8. VI. 04 0,1 Ccm. Milch Rd 72 vom 8. VI. 04 + 0,0025 Ccm. Tet. G. XIa sk. r. h. geprüft auf $^1/_{500}$ fach	9. VI. 0 10. VI. — 11. VI. — 12. VI. ≡ † nach $4^1/_2$ Tagen

c) Prüfung des Serums von Rd 72a an Ms 4468 und 4489.



Ms 4468 11,5	8. VI. 04 0,5 Ccm. Serum Rd 72a + 0,0015 Ccm. Tet. G. XIa sk. r. h.	9.VI. 0 10.VI.— 11.VI.=== † nach 72 Stunden	Ms 4489 11,0	8. VI. 04 0,5 Ccm. Serum Rd 72a + 0,0025 Ccm. Tet. G. XIa sk. r. h.	9.VI.— 10.VI.== † nach 44 Stunden

Controlversuche.

Ms 4476 11,0	8. VI. 04 0,5 Ccm. Normales Rd-Serum + 0,0015 Tet. G. XIa sk. r. h.	9.VI. 0 10.VI.—— 11.VI.=== † nach 84 Stunden	Ms 4494 11,0	8. VI. 04 0,5 Ccm. Normales Rd-Serum + 0,0025 Ccm. Tet. G. XIa sk. r. h.	9.VI.— 10.XI.== † nach 42 Stunden

Es enthielt also 1 ccm des Serums vom Rind 72 etwa $^1/_{100}$ A. E., 1 ccm Milch vom Rind 72 $^1/_{500}$ A. E.; das Serum des neugeborenen Rindes 72a war frei von Antitoxin.

C. Versuche am Menschen.

Die Versuche am Menschen stellte ich in Gemeinschaft mit Herrn Professor Opitz an, für dessen freundliche Unterstützung ich hiermit verbindlichst danke.

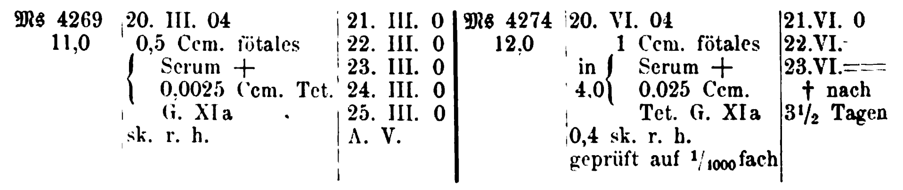
1.

Gravida B. D., 23 Jahre alt, Drittgebärende, erhält am 23. 2. 04 12 Uhr Mittags 12,5 ccm Tetanusserum (100 A. E.) subcutan am Oberschenkel, am 24. 2. 04 zeigt sich in der Umgebung der Injektionsstelle starke Infiltration und lebhafte Röthung der Haut. Diese Erscheinungen bilden sich allmählich zurück. Am 15. 3. 04 werden wiederum 12,5 ccm Tetanusserum (= 100 A. E.) in die linke Infraclaviculargrube injicirt, danach keine Reaction. Am 19. 3. 04 tritt die normal verlaufende Geburt eines gesunden Kindes ein. Vom Nabelschnurblut wird eine Probe in einem sterilen Reagensglas aufgefangen, ebenso von dem retroplacentaren Bluterguss.

a) Prüfung des mütterlichen Blutserums an Ms 4264 und 4267.

Ms 4264 12,0	21. III. 04 1 Ccm. Mutter- Serum + in 4,0 0,25 Ccm. Tet. G. XIa 0,4 sk. r. h. geprüft auf $^1/_{100}$ A. E.	22. III. 0 23. III. 0 24. III. 0 25. III. 0 26. III. 0 A. V.	Ms 4267 11,5	21. III. 04 0,1 Ccm. Mutter- Serum + in 4,0 0,25 Ccm. Tet. G. XIa 0,4 sk. r. h. geprüft auf $^1/_{10}$ A. E.	22.III.== † nach 24 Stunden

b) Prüfung des Nabelschnurblutserums an Ms 4269 und 4274.



Ms 4269 11,0	20. III. 04 0,5 Ccm. fötales Serum + 0,0025 Ccm. Tet. G. XIa sk. r. h.	21. III. 0 22. III. 0 23. III. 0 24. III. 0 25. III. 0 A. V.	Ms 4274 12,0	20. VI. 04 1 Ccm. fötales Serum + in 4,0 0.025 Ccm. Tet. G. XIa 0,4 sk. r. h. geprüft auf $^1/_{1000}$ fach	21.VI. 0 22.VI.- 23.VI.=== † nach $3^1/_2$ Tagen

Ms 4266 13,0	20. III. 04 0,5 Ccm. Normales Fötal-Serum + 0,0025 Ccm. Tet. G. XIa sk. r. h.	21.III.—— 22.III.═══ † nach 44 Stunden

Es enthielt also 1 ccm des mütterlichen Serums mehr als $^1/_{100}$ und weniger als $^1/_{10}$ A. E.; im fötalen Serum fand sich pro Cubikcentimeter etwa $^1/_{1000}$ A. E.

2.

Gravida E. S., 30 Jahre alt, erhält am 8. 3. 04 12,5 ccm Tetanusserum (100 A. E.) und am 18. 3. 04 die gleiche Dosis in die rechte bezw. linke Infraclaviculargrube injicirt. Beide Male erfolgt auf die Einspritzung keine Reaktion. Am 19. 3. 04 Nachmittags 6 Uhr wird bei normalen Geburtsverlauf ein gesundes Kind geboren. Blutproben aus der Nabelschnur und von dem retroplacentaren Bluterguss werden ebenso wie in Versuch C, 1 entnommen.

a) Prüfung des mütterlichen Serums an Ms 4270 und 4271.

Ms 4270 11,5	21. III. 04 1 Ccm. Mutter-Serum + 0,25 Ccm. Tet. G. XIa in 4,0 0,4 sk. r. h. geprüft auf $^1/_{100}$ fach	22. III. 0 23. III. 0 24. III. 0 25. III. 0 26. III. 0 A. V.	Ms 4271 12,0	21. III. 04 0,1 Ccm. Mutter-Serum + 0,25 Ccm. Tet. G. XIa in 4,0 0,4 sk. r. h. geprüft auf $^1/_{10}$ fach	22.III.═══ † nach 24 Stunden

b) Prüfung des Nabelschnurblutserums an Ms 4255 und 4277.

Ms 4255 14,0	20. III. 04 0,5 Ccm. fötales Serum + 0,0025 Ccm. Tet. G. XIa sk. r. h.	21. III. 0 22. III. 0 23. III. 0 24. III. 0 25. III. 0 A. V.	Ms 4277 11,0	20. III. 04 1 Ccm. fötales Serum + 0,025 Ccm. Tet. G. XIa 0,4 sk. r. h. geprüft auf $^1/_{1000}$ fach	21. III. 0 22.III.═══ † nach 60 Stunden

Die Prüfung an Maus No. 4255 wird controlirt durch den Versuch an Maus No. 4266 in C, 1.

Das Ergebniss dieses Versuches entsprach somit qualitativ und quantitativ ziemlich genau dem des Versuches 1. Nur enthielt das fötale Serum hier etwas weniger Antitoxin.

3.

Gravida C. K., 21 Jahre alt, Erstgebärende, erhält am 8. 3. 04 Nachmittags 7 Uhr 12,5 ccm Tetanusserum = (100 A. E.) in die rechte Infraclaviculargrube injicirt. Es folgt keine Reaction auf die Einspritzung. Die Geburt tritt am 19. 3. 04, Vormittags 9 Uhr ein. Langdauernde, aber sonst normale Geburt. Kind unter den Erscheinungen des Gehirndrucks leicht scheintodt geboren, erholt sich aber schnell. Von der Nabelschnur wird ebenso wie im Fall 1 eine Blutprobe aufgefangen.

Ms 4254	20. III. 04	21. III. 0	Ms 4272	20. III. 04	21. III. 0
14,0	0,5 Ccm. fötales	22. III. 0	11,5	1 Ccm. fötales	22. III. —
	Serum +	23. III. 0		Serum +	23. III. ═
	0,0025 Ccm. Tet.	24. III. 0		0,0025 Ccm. Tet.	† nach
	G. XIa	25. III. 0		G. XIa	$3^1/_2$ Tagen
	sk. r. h.	A. V.		0,4 sk. r. h.	
				geprüft auf $^1/_{1000}$ fach	

Der Versuch an Maus 2554 wird auch hier controlirt durch die Prüfung an Maus 4266 C 1.

Das Ergebniss dieses Versuches stimmt bezüglich des Antitoxingehaltes im fötalen Blut genau mit dem Resultat des Versuches 1 überein.

Ueberblicken wir zunächst das gesammte Ergebniss unserer Versuche an kleinen Versuchsthieren, so fällt sofort die ausserordentliche Ungleichmässigkeit der Resultate auf. Im Fall 1 war bei einem schwangeren Meerschwein keine Spur Diphtherie-Antitoxin von der Mutter auf die Föten übergegangen, während im Versuch 3 Spuren von Diphtherie-Antitoxin bei denselben sich fanden. Zu bemerken ist allerdings, dass in diesem Fall die Jungen todt zur Welt kamen, dass also der Geburtsverlauf nicht ganz normal war und dass somit der Uebergang des Antitoxins vielleicht nur durch pathologische Bedingungen ermöglicht war.

Im Versuch A. 2 ist von einem schwangeren, antitoxisch immunisirten Mutterkaninchen keine Spur Tetanus-Antitoxin intra uterum auf die Föten übergegangen, während bei K 495 (A. 5) unter im Uebrigen fast den gleichen Bedingungen sich geringe Mengen Antitoxin bei den Neugeborenen fanden. In diesem Fall ist aber zu beachten, dass schon längere Zeit zwischen der Geburt der Jungen und ihrer Entblutung vergangen war und dass das Antitoxin vielleicht durch den Magendarmcanal von den Neugeborenen aufgenommen worden ist, zumal auch der Magen der Thiere Milch enthielt. Da das Antitoxin nach stomachaler Verabreichung antitoxischer Milch bei Neugeborenen sehr rasch im Blut erscheint, wie schon aus Ehrlich's Versuchen hervorgeht, so ist es nicht unwahrscheinlich, dass auf diese Weise sich der Antitoxinbefund auch im erwähnten Falle erklärt. Die Möglichkeit, dass schon intra uterum Uebergang von Antitoxin erfolgt ist, kann aber natürlich nicht ausgeschlossen werden, zumal wenn wir ausserdem das Ergebniss der Versuche A. 6 und 7 berücksichtigen. In diesen Versuchen waren die Mutterthiere ebenfalls durch antitoxisches Pferdeserum immunisirt worden; die anscheinend normal verlaufene Geburt förderte gesunde Junge, bei denen die Aufnahme der Milch dadurch verhindert wurde, dass die Brustwarzen des Mutterthieres schon vor der Geburt nekrotisch gemacht waren. In dem einen Fall fand sich Diphtherie-Antitoxin, in dem andern Fall Tetanus-Antitoxin im Blute der Neugeborenen und es ist in diesen Fällen das Antitoxin zweifellos intrauterin auf die Föten übergegangen. Insgesammt ergaben also unsere Versuche:

im Fall 1 u. 2: kein Uebergang von D.-A. bezw. Tet.-A. beim Meerschwein bez. Kaninchen auf den Fötus;

im Fall 3, 4 u. 5: Befund von D.-A. und Tet.-A. im Blute neugeborener Meerschweine und Kaninchen; es ist aber in diesen Fällen eine intrauterine Antitoxinübertragung bedingt durch pathologische Verhältnisse bezw. Antitoxinübertragung durch Säugung nicht auszuschliessen;

im Fall 6 u. 7: zweifelloser intrauteriner Antitoxinübergang.

Wie erwähnt, stellen die mitgetheilten Versuche nur Typen einer grösseren Reihe von Experimenten vor; auch der unter A. 3 erwähnte Fall von Todtgeburt ist insofern typisch, als wir wiederholt bei schwangeren Meerschweinchen und Kaninchen nach Injectionen von antitoxischem Pferdeserum Todtgeburten bezw. Aborte beobachten konnten; in der Regel fand sich dann auch Antitoxin im Blut der Föten. In einigen Fällen war der Zusammenhang der Aborte mit den Seruminjectionen so auffällig, dass man wohl von einer Art Giftwirkung des Serums sprechen konnte. In nicht ganz seltenen Fällen kam es bei schwangeren Meerschweinchen nach der Injection von Pferdeserum zu Temperaturabfall und lebhafteren allgemeinen Krankheitserscheinungen. Bei zwei Meerschweinen erfolgte nach Injection von 2 ccm nach wenigen Stunden der Tod. Bei der Section fanden sich ausgedehnte Transsudate in den serösen Körperhöhlen und Hämorrhagien in verschiedenen inneren Organen. Die Empfindlichkeit der Meerschweine gegen Pferdeserum ist individuell ausserordentlich verschieden, besonders auffällig war mir eine häufiger beobachtete besonders starke Empfindlichkeit tuberculöser Meerschweinchen. Das Endergebniss aller meiner Meerschweinchen- und Kaninchenversuche mit Ausschluss derer, in denen die Seruminjectionen deutlich krankmachend wirkten, kann ich dahin zusammenfassen, dass bei schwangeren in den letzten Wochen ihrer Schwangerschaft durch Injection von antitoxischem Pferdeserum immunisirten Meerschweinchen das Antitoxin intra uterum in der Regel auf den Fötus übergeht, während andererseits in manchen Fällen unter im Uebrigen gleichen Versuchsbedingungen der Uebergang ausbleibt.

Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse bei Kaninchen, nur sind hier die positiven Befunde, d. h. Uebergang von Antitoxin intra uterum relativ viel seltener als in den Meerschweinversuchen.

Sehr viel gleichmässiger und deshalb auch leichter zu beurtheilen sind die Ergebnisse bei den grossen Versuchsthieren (Schaf, Rind), sowie beim Menschen; bei ersteren wurde in jedem der untersuchten Fälle Nichtübergang des Antitoxins von Mutter auf Fötus festgestellt, während umgekehrt die antitoxisch immunisirten schwangeren menschlichen Individuen in jedem der von mir untersuchten Fälle das Antitoxin schon während der Gravidität auf den Fötus übertrugen, so dass ich die Versuchsergebnisse Polano's nur vollinhaltlich bestätigen kann.

Wie sind nun die Differenzen bei den verschiedenen Thierarten zu erklären? Zunächst mnss man an Unterschiede im Bau und Function der Placenten z. B. bei Menschen einerseits und bei Schaf und Rind andererseits denken. Bei Meerschweinchen und Kaninchen müssen wir dann allerdings annehmen, dass ähnliche Unterschiede innerhalb der gleichen Thierart, also individuell vorhanden sind. Beachtung verdient aber meines Erachtens auch folgender Punkt.

Soweit die Zahl meiner Versuche Schlüsse allgemeiner Art zulässt, kann man sagen, dass nach Immunisirung schwangerer Individuen in der letzten Zeit ihrer Schwangerschaft mittelst subcutaner Injectionen antitoxischen Pferdeserums unter möglichst gleichartigen Versuchsbedingungen beim Menschen sich regelmässig Uebergang von Antitoxin intra uterum nachweisen lässt. Beim Meerschwein wird Antitoxinübergang in den meisten, beim Kaninchen in manchen Fällen beobachtet; bei Schafen und Rindern habe ich nie Uebergang des Antitoxins von der Mutter auf den Fötus gefunden. —

Betrachten wir dieses Gesammtergebniss, so fällt auf, dass wir Uebergang von Antitoxin um so eher zu erwarten haben, je weiter im phylogenetischen Sinne die betreffende Thierart von dem Pferde, mittelst dessen Serum die Immunisirung erfolgte, entfernt ist. Der Mensch steht phylogenetisch dem Pferd ferner als die Nagethiere, und diese wiederum ferner als die mit den Pferden in die Classe der Hufthiere zusammengehörigen Schafe und Rinder. Somit erkläre ich mir den Uebergang von Antitoxin durch die Placenta hindurch auf den Fötus im Vergleich zu den Fällen, wo derselbe ausbleibt, aus einer grösseren Durchlässigkeit derselben für das heterogene Bluteiweiss. Je weiter phylogenetisch ein Thier von dem antitoxinliefernden Individuum entfernt ist, um so wahrscheinlicher wird ein intrauteriner Antitoxinübergang sein. Für die Beurtheilung der physiologischen Function der Placenta ist diese Auffassung von nicht geringer Bedeutung.

Dass diese meine Annahme nicht rein speculativer Natur ist, beweisen abgesehen von meinen oben angeführten Versuchen noch anderweitige experimentelle Erfahrungen. Wie Ransom (4) in v. Behring's Institut gezeigt hat, dauert die Immunität eines antitoxisch immunisirten Individuums viel länger an, wenn die Immunisirung mittelst Injection antitoxischen homologen Serums als mittelst antitoxischen heterologen Serums erfolgt. Im letzteren Fall wird das Antitoxin sehr viel rascher ausgeschieden, als im ersteren, wo ceteris paribus sich das Antitoxin ebenso lange im Blute hält, wie nach isopathischer Immunisirung mittelst des betreffenden Giftes. Der Unterschied in der Dauer der isopathisch erworbenen und antitoxisch erzeugten Immunität, wie in der Literatur immer angegeben wird, besteht thatsächlich nicht, wenn man berücksichtigt, dass sich z. B. die Dauer der Immunität eines mit Tetanusgift immunisirten Kaninchens nicht ohne Weiteres mit der Immunitätsdauer eines durch antitoxisches Pferdeserum immunisirten Kaninchens vergleichen lässt. Die Gefässe besitzen offenbar eine variable Durchlässigkeit für Eiweisskörper, von Behring hat schon früher ausdrücklich auf die Bedeutung dieses Punktes hingewiesen, wenn er schreibt: „. . . es kann als ein allgemein giltiges Gesetz betrachtet werden, dass antitoxisches Serum bei Thieren derselben Art wie die Serum liefernden Individuen, in Bezug auf die Immunitätsdauer dasselbe leistet, wie die isopathische Immunisirung“ und „Wenn wir nach alledem uns jetzt die Frage vorlegen, warum wohl die Immunisirung durch Pferdeantitoxin zwar bei Pferden und auch, wie auf Grund experimenteller Beobachtung hinzugefügt werden kann, bei Eseln eine lange Immunitätsdauer verbürgt, aber nicht bei andern Thierarten und auch nicht beim Menschen, so bin ich der Ansicht, dass das fremdartige Serumeiweiss, an welches die Antitoxinwirkung ge-

bunden ist, einen die Gefässe alterirenden Reiz ausübt, und dass durch die alterirte Gefässwand das Antitoxin schneller hindurchgeht. Für diese Ansicht spricht u. A. auch die so oft bei serumbehandelten Menschen beobachtete Thatsache, dass im Gefolge der subcutanen Seruminjectionen sich Urticaria und andere Hautexantheme einstellen, deren Zusammenhang mit einer Reizwirkung auf die Blutgefässe, beziehungsweise auf die vasomotorischen Nerven, nicht bezweifelt werden kann."

Somit wäre auch der Uebergang von antitoxischem heterogenen Bluteiweiss auf den Fötus vielleicht nur die Folge einer durch dieses bewirkten Gefässalteration, wäre also eine pathologische, nicht eine physiologische Erscheinung.

Meine Versuchsergebnisse lassen somit schon a priori die Schlussfolgerung zu, dass im Blute neugeborener Pferde, deren Mütter durch antitoxisches Pferdeserum immunisirt sind, sich kein Antitoxin finden wird. Solche Versuche habe ich nun zwar selbst nicht vorgenommen, sie scheinen mir auch unnöthig angesichts der Beweiskraft der schon von mir mitgetheilten Untersuchungen über die Beziehungen des Antitoxingehaltes im Blute einer Mutterstute einerseits und im Blute des von ihr stammenden Fohlens andererseits. Im Blute der Mutter fanden sich 50 D. A. E. pro Cubikcentimeter, im Fohlenblut war keine Spur Antitoxin aufzufinden.

Die werthvollen Versuche Polano's über den Antitoxinübergang von Mutter auf Fötus beim Menschen, die mir die Anregung zur Erweiterung meiner früheren Versuche und zur Ergänzung meiner früheren Schlussfolgerung gaben, erscheinen mir aber, ganz abgesehen von den theoretischen Schlussfolgerungen, die sich mir nach erfolgter vollkommener Bestätigung durch Vergleichung mit den übrigen thierexperimentellen Erfahrungen ergaben, sehr bedeutungsvoll nach der practischen Seite hin. Die Thatsache, dass beim Menschen nach Injection bestimmter Mengen antitoxischen Pferdeserums das Antitoxin auf den Fötus in der Regel überzugehen scheint, könnte in Gegenden oder Anstalten, wo gehäufte Fälle von Tetanus neonatorum vorkommen, mit Erfolg zur intrauterinen Immunisirung der Säuglinge in solchen Fällen benutzt werden, in denen es erwünscht wäre, den Neugeborenen schon vom Moment der Geburt an im Besitz antitoxischen Blutes zu wissen.

II.

Die Studien über die sogen. „Immunitätsvererbung" begannen exact zu werden von dem Zeitpunkt an, da Ehrlich in seiner bekannten Arbeit das Problem angegriffen hatte. Ehrlich stellte damals u. a. durch seinen sogen. „Vertauschungs- oder Ammenversuch" die wichtige Thatsache fest, dass die Immunität abrin- und ricinfester Mäuse durch Säugung auf die Jungen übergeht. Seitdem ist dieses Versuchsergebniss speciell auch für Diphtherie und Tetanus mehrfach bestätigt und auch durch den directen Nachweis von Diphtherie-Antitoxin und Tetanus-Antitoxin in der Milch isopathisch und antitoxisch immunisirter Thiere verständlich gemacht worden. In meiner mehrfach citirten Arbeit konnte ich den Antitoxingehalt im Blute eines Fohlens, das von immuner Mutter abstammte und antitoxinfrei geboren mit der Milch des Mutterthieres Antitoxin resorbirte,

quantitativ in bestimmten Zeitintervallen verfolgen. Ich fand damals ein Ansteigen der Antitoxinmengen im Blute bis zum 16. Tage nach der Geburt. Von da ab nahm der Antitoxingehalt ziemlich rasch ab und zur Erklärung dieser auffallenden Erscheinung sagte ich damals: „Die vom 12. 5. 1901 an eintretende Abnahme des Antitoxingehaltes im Fohlenblut könnte man sich ja allein aus dem Rückgang des Antitoxingehaltes der Muttermilch erklären, zumal wenn man die in dieser Zeit nicht unbeträchtliche Gewichtszunahme des jungen Thieres noch in Betracht zieht. Das auffallende Sinken des Antitoxingehaltes liess aber auch daran denken, ob nicht im Darmkanal des Fohlens sich Veränderungen eingestellt hätten, die die Aufnahme des Antitoxins in das Blut verhinderten.“ Da ausserdem andere Versuche zeigten, dass erwachsene Thiere kein Antitoxin vom Magen aus aufnahmen, auch wenn dasselbe in Form antitoxischer Milch verabreicht wurde, so schloss ich daraus, dass im Magendarmkanal der Neugeborenen die Verhältnisse für eine Antitoxinresorption günstiger liegen müssten als bei den Erwachsenen. Aus dem Nachweis gewisser Differenzen im anatomisch-histologischen Bau der Magenschleimhaut bei Embryonen und Neugeborenen einerseits und Erwachsenen andererseits, sowie aus der Thatsache, dass sich im Kothe von Erwachsenen, denen ich stomachal Antitoxin eingeführt hatte, dieses wieder nachweisen konnte, glaubte ich mehr mechanische Gründe für die Resorption des Antitoxins bei Neugeborenen bezw. die Nichtresorption desselben bei Erwachsenen annehmen zu müssen. Neuerdings ist auch auf das Fehlen bezw. die geringere Intensität der fermentativen Thätigkeit des Magens der Neugeborenen (Gmelin) hingewiesen und es scheint neueren Untersuchungen zufolge diesem Punkt für die Frage der Eiweissresorption vom Darm aus eine grössere Bedeutung zuzukommen.

In meinen oben erwähnten erneuten Studien über die Frage der intrauterinen Antitoxinübertragung nahm ich auch wieder Gelegenheit, die Frage der Immunität durch Säugung zu untersuchen.

Zunächst will ich die diesbezüglichen Protokolle einzeln mittheilen:

Wie oben im Versuch B. 4 nachgewiesen wurde, fand sich im Blute des jungen Rindes 72a post partum keine Spur Antitoxin vor. Das Serum des gleichen Thieres wurde nun, nachdem das Rind 7 Tage an der Mutter gesaugt hatte, also am 15. 6. 04 wiederum auf den Gehalt an Tetanus-Antitoxin geprüft:

Ms 4059 15,0	15. II. 04. 0,5 Ccm. Serum Rd 72a + 0,025 Ccm. Tet. G. XIa. sk. r. h. geprüft auf $^1/_{500}$ fach	16. VI. 0 17. VI. 0 18. VI. 0 19. VI. 0 20. VI. 0 A. V.	Ms 4058 14,0	15. VI. 04. 0,25 Ccm. Serum Rd 72a + 0,025 Ccm. Tet. G. XIa sk. r. h. geprüft auf $^1/_{250}$ fach	16.VI. — 17.VI. = † nach 48 Stunden

Das Serum enthielt also am 15. 6. 04, nach siebentägigem Saugen des jungen Rindes an der Brust der antitoxisch immunisirten Mutter, etwa $^1/_{350}$ A. E. pro Cubikcentimeter.

In gleicher Weise wurde das ebenfalls unmittelbar post partum antitoxinfrei gefundene Serum des jungen Rindes 75a (siehe B. 3) auf Antitoxin geprüft, nachdem das Thier 7 Tage an der Mutter gesaugt hatte.

Ms 4492	8. VI. 04	9. VI. 0	Ms 4491	8. VI. 04.	9.VI. 0
15,0	0,5 Ccm. Serum	10. VI. 0	13.0	0,2 Ccm. Serum	10.VI. —
	Rd 75a +	11. VI. 0		Rd 75a +	11.VI. —
	0,025 Ccm. Tet.	12. VI. 0		0,025 Ccm. Tet.	† nach
	G. XIa	13. VI. 0		G. XIa	60 Stunden
	sk. r. h.	A. V.		sk. r. h.	
	geprüft auf $^1/_{500}$ fach			geprüft auf $^1/_{200}$ fach	

Das Serum des 7 Tage alten, von der Mutter gesäugten Rindes 75a enthielt also am 15. 6. 04 fast $^1/_{20}$ A. E. pro Cubikcentimeter; der Versuch entspricht also quantitav ziemlich gut dem Ergebniss des oben genannten Versuches, wo sich im Blute des Rindes 72a nach 8 Tage langer Aufnahme der antitoxischen Muttermilch entsprechend dem geringeren Gehalt des mütterlichen Serums und der Muttermilch an Antitoxin auch weniger Antitoxin im Blute des jungen Thieres fand, als bei Rind 75a nach der gleichen Säugungszeit.

Genau in der gleichen Weise wird das ebenfalls unmittelbar post partum antitoxinfrei gefundene Blut des Rindes 70a (siehe B. 1) am 14. 2. 04 nach 7 Tage langer Aufnahme der antitoxischen Muttermilch geprüft:

Ms 4080	14. II. 04.	15. II. 0	Ms 4081	14. II. 04	15.II. —
11,0	0,5 Ccm. Serum	16. II. 0	11,0	0,25 Ccm. Serum	16.II. —
	Rd 70a +	17. II. 0		Rd 70a +	† nach
	0,025 Ccm. Tet.	18. II. 0		0,025 Ccm. Tet.	45 Stunden
	G. XIa	19. II. 0		G. XIa	
	sk. r. h.	A. V.		sk. r. h.	
	geprüft auf $^1/_{500}$ fach			geprüft auf $^1/_{250}$ fach	

Es fand sich also im Serum des Rindes 70a am 14. 2. 04 nach siebentägiger Säugung, etwa $^1/_{300}$ A. E. Es stimmt also das Ergebniss dieses Versuches quantitativ ebenfalls gut mit den beiden vorhergehenden überein.

Rind 67, zum fünften Mal gravid, 8 Jahr alt, wirft am 28. 5. 04 ein gesundes Kalb (67a). Dasselbe wird auf natürliche Weise, d. h. durch Saugen an der Mutter ernährt. Rind 67 erhält am 2. 6. 04, also am 5. Tage nach dem Kalben, eine subcutane Injection von 100 Ccm Tetanusserum (800 A. E.). Etwa 40 Stunden nach dieser Injection wird eine Milchprobe des Rindes 67 auf Antitoxin geprüft. Das Serum des jungen Rindes 67a, welches dauernd an der Mutter gesäugt hatte, wird am 9. 6. 04, also 7 Tage nach der Seruminjection, auf Antitoxin geprüft und an dem gleichen Tage das Serum des Mutterthieres.

a) Prüfung der Milch von Rd 67 vom 4. 6. 04:

Tier	Versuch	Verlauf	Tier	Versuch	Verlauf
Ms 4475 12,0	4. VI. 04. 0,1 Ccm. Milch Rd 67 + 0,025 Ccm. Tet. G. XIa sk. r. h. geprüft auf $^1/_{100}$ fach	5. VI. 0 6. VI. 0 7. VI. 0 8. VI. 0 9. VI. 0 A. V.	Ms 4493 13,0	4. VI. 04. 005 Ccm. Milch Rd 67 + 0,025 Ccm. Tet. G. XIa sk. r. h. gepr. auf $^1/_{50}$ fach	5.VI.—— 6.VI.=== † nach 47 Stunden

b) Prüfung des Serums von Rd 67 vom 9. VI. 04:

Tier	Versuch	Verlauf	Tier	Versuch	Verlauf
Ms 4474 12,5	9. VI. 04. 0,05 Ccm. Serum Rd 67 + 0,025 Ccm. Tet. G. XIa sk. r. h. geprüft auf $^1/_{50}$ fach	10. VI. 0 11. VI. 0 12. VI. 0 13. VI. 0 14. VI. 0 A. V.	Ms 4490 13,0	9. VI. 04. 0,25 Ccm Serum in 4,0 Rd 67 + 0,25 Ccm. Tet. G. XIa 0,4 sk. r. h. geprüft auf $^1/_{25}$ fach	10.VI.——— † nach 25 Stunden

c) Prüfung des Serums vom Rd 67a:

Tier	Versuch	Verlauf	Tier	Versuch	Verlauf
Ms 4480 11,5	9. VI. 04. 0,5 Ccm. Serum Rd 67a + 0,0015 Ccm. Tet. G. XIa sk. r. h.	10. VI. 0 11. VI. 0 12. VI. 0 13. VI. 0 14. VI. 0 A. V.	Ms 4499 13,5	9. VI. 04. 0,1 Ccm. Serum Rd 67a + 0,0025 Ccm. Tet. G. XIa sk. r. h.	10.VI.— — † nach 30 Stunden

Controlversuch.

Tier	Versuch	Verlauf
Ms 4479 12,0	9. VI. 04. 0,5 Ccm. Normales Rd-Serum + 0,0015 Ccm. Tet. G. XIa sk. r. h.	10.VI. 0 11.VI ——— 12.VI.— — 13.VI.=== † nach 4 Tagen

Die Milch des Rindes 67 enthielt demnach 40 Stunden nach der Seruminjection $^1/_{70}$ A. E. pro Cubikcentimeter, das Serum des Rindes 67 nach 7 Tagen etwa $^1/_{40}$ A. E. pro Cubikcentimeter, während sich im Serum des jungen Rindes 67a nach siebentägiger Aufnahme der antitoxinhaltigen Muttermilch viel weniger als $^1/_{500}$ A. E. fand.

Das Blutserum des Schafes 22a, welches unmittelbar post partum antitoxinfrei gefunden war (siehe B. 1), wurde am 6. 2. 04 nach 5 Tage langer Säugung des jungen Schafes durch das antitoxisch immunisirte Mutterthier, wiederum auf Antitoxin geprüft.

Tier	Versuch	Verlauf	Tier	Versuch	Verlauf
Ms 4544 13,0	6. II. 04. 0,25 Ccm. Serum Sch 22a + 0,0025 Ccm. Tet. G. XIa sk. r. h. geprüft auf $^1/_{1250}$ fach	6. II. 0 7. II. 0 8. II. 0 9. II. 0 10. II. 0 A. V.	Ms 4026 13,0	6. II. 04. 0,1 Ccm. Serum Sch 22a + 0,0025 Ccm. Tet. G. XIa sk. r. h. geprüft auf $^1/_{500}$ fach	6. II. 0 7. II.=== † nach 60 Stunden

Ms 4028 14,0	6. II. 04. 0,25 Ccm. Normales Sch-Serum + 0,0025 Ccm. Tet. G. XIa sk. r. h.	6. II. — 7. II. = † nach 51 Stunden

Es war also im Blutserum des Schafes 22a am 6. 2. 04, nach fünftägiger Säugung, etwa $^1/_{1000}$ A. E. pro Cubikcentimeter nachweisbar.

Schaf 24 wirft am 30. 1. 04 ein gesundes Junges, am 12. 2. 04, also 13 Tage nach der Niederkunft, erhält Schaf 24 25 Ccm Tetanusserum (200 A. E.) subcutan. Das Junge saugt an der Mutter wie vorher weiter. Das Serum des Mutterthieres wird 24 Stunden nach der Injection, das des jungen Schafes am 18. 2. 04 auf Antitoxin geprüft.

a) Prüfung des Serums von Sch 24 vom 13. II. 04.

Ms 4137 17,0	13. II. 04 0,8 Ccm. Serum in Sch 24 + 4,0 0,25 Ccm. Tet. G. XIa 0,4 sk. r. h. geprüft auf $^1/_{80}$ fach	14. II. 0 15. II. 0 16. II. 0 17. II. 0 18. II. 0 A. V.	Ms 4131 12,5	13. II. 04 0,4 Ccm. Serum in Sch 24 + 4,0 0,25 Ccm. Tet. G. XIa 0,4 sk. r. h. geprüft auf $^1/_{40}$ fach	14. II. — 15. II. = † nach 48 Stunden

b) Prüfung des Serums von Sch 24a vom 18. II. 04.

Ms 4113 10,0	18. II. 04 0,5 Ccm. Serum Sch 24a vom 18. II. 04 + 0,0015 Ccm. Tet. G. XIa sk. r. h.	19. II. 0 20. II. — † nach 60 Stunden	Ms 4114 14,0	18. II. 04 0,5 Ccm. Serum Sch 24a vom 18. II. 04 + 0,0025 Ccm. Tet. G. XIa sk. r. h.	19. II. — 20. II. = † nach 40 Stunden

Controlversuche.

Ms 4086 10,0	18. II. 04 0,5 Ccm. Serum Sch 24a vom 12. II. 04 + 0,0015 Ccm. Tet. G. XIa sk. r. h.	19. II. — 20. II. = † nach 52 Stunden	Ms 4089 15,0	18. II. 04 0,5 Ccm. Serum Sch 24a vom 12. II. 04 + 0,0025 Ccm. Tet. G. XIa sk. r. h.	19. II. — 20. II. = † nach 42 Stunden

Es fand sich also im Blute des Schafes 24a, 6 Tage nachdem das Mutterthier, an welchem es fortwährend weitergesaugt hatte, die Antitoxininjection erhalten hatte, keine Spur Antitoxin. Ich will noch hinzufügen, dass auch eine am 13. 2. 04 und eine am 14. 2. 04 vom Schaf 24a entnommene Blutprobe sich absolut antitoxinfrei erwies.

In den Versuchen an den Rindern 72a, 75a, 70a und 67a, sowie an dem Schaf 22a, konnte ich wiederum das Phänomen der Antitoxinübertragung durch Säugung feststellen. Mehr aber als die qualitative Seite der Frage interessirte mich diesmal das quantitative Verhalten der Antitoxinresorption.

Die Rinder 72a nahmen mit der Muttermilch dem Antitoxingehalt derselben entsprechende Antitoxinmengen ins Blut auf und stimmen hinsichtlich des quantitativen Ergebnisses sehr gut miteinander überein. Ganz anders stellt sich die Antitoxinresorption beim Rinde 67a, das erst vom fünften bezw. sechsten Tag nach der Geburt an antitoxische Muttermilch aufnahm. Obwohl in diesem Fall dem Mutterthier dieselbe und zum Theil sogar noch grössere Antitoxinmenge injicirt war und obwohl dementsprechend auch der Antitoxingehalt im Serum und in der Milch des Rindes 67 höher war, als bei den Rindern 70, 72 und 75, konnte beim Rind 67a nach der gleichen Säugungsdauer wie bei den Rindern 77a, 75a und 70a noch nicht einmal $^1/_{500}$ A. E., sondern nur Spuren von Antitoxin nachgewiesen werden. Die geringen Gewichtsunterschiede zwischen einem 5 Tage alten und einem neugeborenen Kalbe können diesen geringen Antitoxinbefund nicht erklären und so bestätigt dieser meine frühere Behauptung, dass die Resorption von Antitoxin und überhaupt von genuinem Eiweiss bei neugeborenen Thieren unbehinderter vor sich geht als bei älteren und Erwachsenen, bei denen sie, wenn ein gewisses Alter erreicht ist, überhaupt ganz unterbleibt. Besonders werthvoll ist dieser Versuch dadurch, dass er unter denselben Bedingungen wie die Experimente an den Rindern 70a, 72a und 75a stattfand, insofern als auch hier die natürliche Ernährung des Rindes nicht unterbrochen wurde, das Antitoxin ebenfalls in Form antitoxischer Muttermilch verabreicht wurde, mit dem einzigen Unterschiede, dass die Muttermilch erst vom 5. Tage nach der Geburt an, antitoxische Function erhielt. Ganz einwandsfrei dürfte endlich aber ein Vergleich der Versuche an Schaf 22a einerseits und an Schaf 24a andererseits meine frühere Behauptung stützen. Ein neugeborenes Schaf, das vom Moment der Geburt an mit antitoxischer Muttermilch ernährt wurde, liess nach sechstägiger Säugung deutlich Antitoxin im Blute erkennen, während ein anderes Schaf, dass erst vom 13. Lebenstage ab unter im Uebrigen gleichen Bedingungen antitoxische Muttermilch bekam, kein Antitoxin mehr resorbirte.

Eine werthvolle Stütze erhalten meine Angaben durch die neuerdings veröffentlichten interessanten Versuche von Ganghofner und Langer (7), die mit anderer Methodik zu ähnlichen Ergebnissen kamen. Sie führten jungen Hunden, Katzen, Kaninchen und Zickeln verschiedenen Alters direct in den Magen Hühnereiweiss oder Rinderserum ein und prüften das Blut der betreffenden Versuchsthiere, indem sie es mit einem entsprechenden sogen. präcipitirenden Immunserum vermischten und an dem Auftreten eines specifischen Niederschlages entschieden, ob das betreffende Eiweiss unverändert vom Magendarm aus übergegangen war oder nicht. Sie kommen auf Grund ihrer Untersuchungen zu der Schlussfolgerung, dass im Magendarmkanal neugeborener Thiere das per os eingeführte, körperfremde Eiweiss zum Theil unverändert resorbirt wird und dass sich bei ihren Versuchsthieren diese Eigenthümlichkeit bis ans Ende der ersten Lebenswoche nachweisen liess, während sie vom 8. Tage an constant vermisst wurde. Der Magendarmkanal älterer Thiere liess auch fremdes Eiweiss bei stomachaler Einverleibung unter normalen Verhältnissen nicht durch. Auch bei menschlichen Säuglingen stellten sie ein ähnliches Verhalten fest wie bei den thierischen Neugeborenen, nur ver-

muthen sie, dass bei ihnen der Uebergang unveränderten Eiweisses länger andauert.

Als Grund für diese Eigenthümlichkeit des jugendlichen Magendarmkanals vermuthen Ganghofner und Langer ein ungenügendes Functioniren der Magendarmepithelien, eine noch nicht genügende Fermentbildung im Magen und stützen diese Vermuthungen auch durch experimentelle Beiträge.

Was die Thatsachen selbst betrifft, so bilden jedenfalls ihre Untersuchungsergebnisse eine erfreuliche Bestätigung meiner experimentellen Erfahrungen, unter denen die in dieser Arbeit mitgetheilten Ergebnisse dadurch besonders ausgezeichnet sein dürften, dass sie unter streng physiologischen Bedingungen gewonnen wurden.

Ganghofner und Langer kommen am Schluss ihrer Arbeit auf eine Publication Salge's (8) zu sprechen, die sich mit dem Durchtritt von Antitoxin durch die Darmwand des menschlichen Säuglings beschäftigt. Salge ging in der Weise vor, dass er zunächst 8 Neugeborenen verschiedenen Alters Diphtherie-Antitoxin in Form von antitoxischem Pferdeserum per os eingab und Tags darauf das Serum der betreffenden Neugeborenen auf Antitoxinresorption untersuchte. Er stellt fest, dass in keinem der Fälle eine Resorption von Antitoxin stattfand. Von seinen Fällen dürften die Versuche No. 1 bis 4 für die Entscheidung der Frage, ob der Darm sehr jugendlicher Individuen Antitoxin unverändert passiren lässt, ausscheiden, da es sich hier schon um 2 bis 6 Monate alte Säuglinge handelt. In Betracht kämen also nur die Fälle 5, 6, 8 und 9, in denen er 3000 A. E. bis 4500 A. E. per os einführte. Auch hier konnte er keine Resorption feststellen, fand aber, dass eine Antitoxinresorption stattfand, als er zwei Säuglinge antitoxische Ammenmilch aufnehmen liess, deren Titer er durch eine der Amme verabfolgte Injection antitoxischen Pferdeserums noch erhöhte. Diese Antitoxinresorption durch die antitoxische Ammenmilch fand er noch in der vierten Lebenswoche eines der Säuglinge sehr ausgesprochen.

Die Differenzen in seinen Versuchsergebnissen, je nachdem er das Antitoxin in Form von Serum oder von antitoxischer Milch einführte, erklärt er mit der Annahme, dass entweder Blutserum und Milch sich in dieser Beziehung verschieden verhalten, oder mit der ihm wahrscheinlicheren Vermuthung, dass es sich hier um Unterschiede handle, die sich durch die Begriffe heterolog und homolog ausdrücken lassen. Diese letztere Vermutung halte ich nicht für zutreffend, denn dadurch, dass Pferde-Antitoxin den menschlichen Körper passirt, wird es nicht homolog für denselben. Diese Frage ist schon früher durch Thierexperimente im Marburger Institut untersucht und beantwortet worden. In seiner allgemeinen Therapie der Infectionskrankheiten schreibt von Behring: „Nachdem auf diese Weise bewiesen war, dass die in vielen Fällen constatirte kurze Dauer der durch fertiges Antitoxin erzeugten Immunität kein unabwendbares Ereigniss ist, richtete ich meine Aufmerksamkeit auch auf die Frage, ob man beispielsweise bei Meerschweinen, Kaninchen und Ziegen dadurch die durch Pferdeantitoxin zu erzeugende Immunitätsdauer verlängern kann, dass man dasselbe erst durch die Blutbahn eines Meerschweins, beziehungsweise eines Kaninchens und einer Ziege hindurch-

schickt, und dass man dann das Passageantitoxin von Neuem einem Meerschweine, beziehungsweise einem Kaninchen oder einer Ziege einverleibt. Es hat sich aber gezeigt, dass das Passageantitoxin sich genau ebenso verhält wie das originale Pferdeantitoxin, also für die Verlängerung der Immunitätsdauer keine besseren Dienste leistet." Die rasche Ausscheidung des Antitoxins in diesen Fällen beweist eben, dass das Antitoxin heterologen Charakter behält. Die Resorption heterologen Antitoxins mit der Mutter- bezw. Ammenmilch ist jetzt schon so oft bestätigt, dass Salge's Versuche nur eine Bestätigung dieser Erscheinung auch für den menschlichen Säugling darstellen. Das negative Ergebniss seiner Serumversuche vermag aber meines Erachtens nicht die Richtigkeit meiner früheren Behauptungen über die Differenz neugeborener und älterer Individuen hinsichtlich der Antitoxinresorption vom Magendarm aus zu erschüttern. Wie Ganghofner und Langer wohl ganz richtig vermuthen, ist für die negativen Versuchsergebnisse Salge's der Umstand verantwortlich zu machen, dass die von ihm eingeführten Antitoxinmengen an zu geringe Eiweissquantitäten geknüpft waren, die der zerstörenden Thätigkeit schon ausgebildeter proteolytischer Fermente nicht entgingen. Eine einfache Berechnung ergiebt, dass diese Vermuthung die Sache richtig erklärt; wenn, wie ich wohl richtig vermuthe, Salge zu seinen Versuchen ein 500faches Diphtherieserum benutzt hat, so führte er seinen Säuglingen das Antitoxin gebunden an etwa 0,6 g. Eiweiss ein. Die Frauenmilch enthält durchschnittlich 1,21 pCt. Albumin (9), an welches die antitoxische Function gebunden ist. In seinem ersten Milchresorptionsversuch hätte also Salge etwa 3,8 g., im zweiten und dritten mehr als 4 g. Albumin täglich eingeführt. Berücksichtigt man ausserdem, dass die Ernährung mit der antitoxischen Milch in einem Fall 10 Tage lang, im anderen 7 Tage lang erfolgte, so ergiebt sich, dass das Antitoxin in den Milchversuchen, wenn auch an absoluter Menge vielleicht geringer, so doch über eine viel grössere Eiweissmenge vertheilt, verabreicht wurde. Diese Versuche Salge's zeigen somit nur von Neuem, dass auch an heterologes Eiweiss gebundenes Antitoxin die Magendarmwand neugeborener Individuen durchdringt. Für seine negativen Versuchsergebnisse ist die Art seiner Versuchsanordnung verantwortlich zu machen.

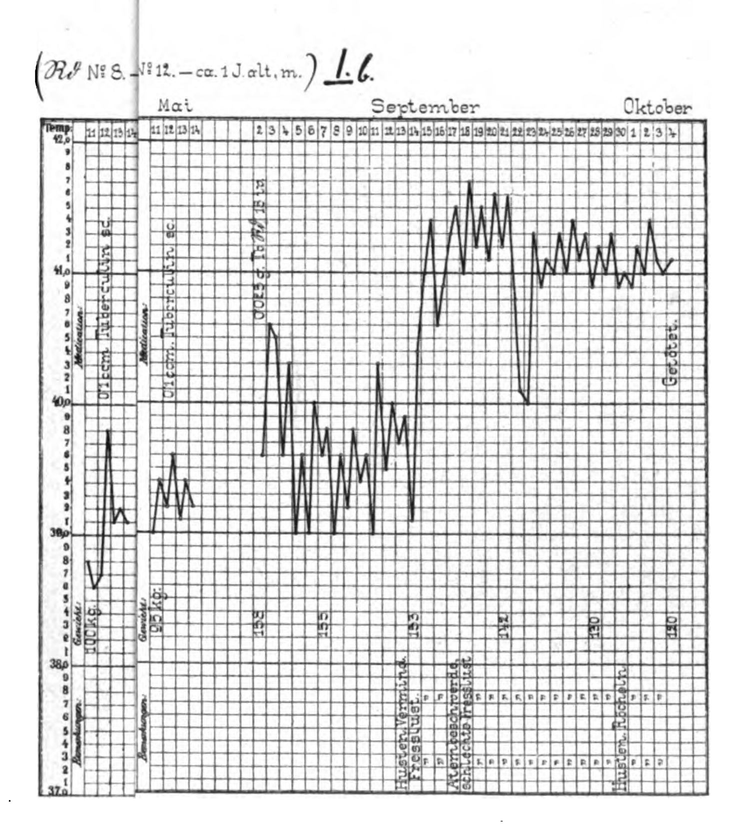
Die praktisch wie theoretisch so bedeutungsvolle, von mir zuerst behauptete Thatsache, dass sich der Magendarmkanal neugeborener Individuen hinsichtlich der Resorption von genuinem Eiweiss und damit auch unverändertem Antitoxin anders verhält, als der älterer und ausgewachsener Individuen, kann jedenfalls von jetzt ab als feststehend betrachtet werden.

Literatur.

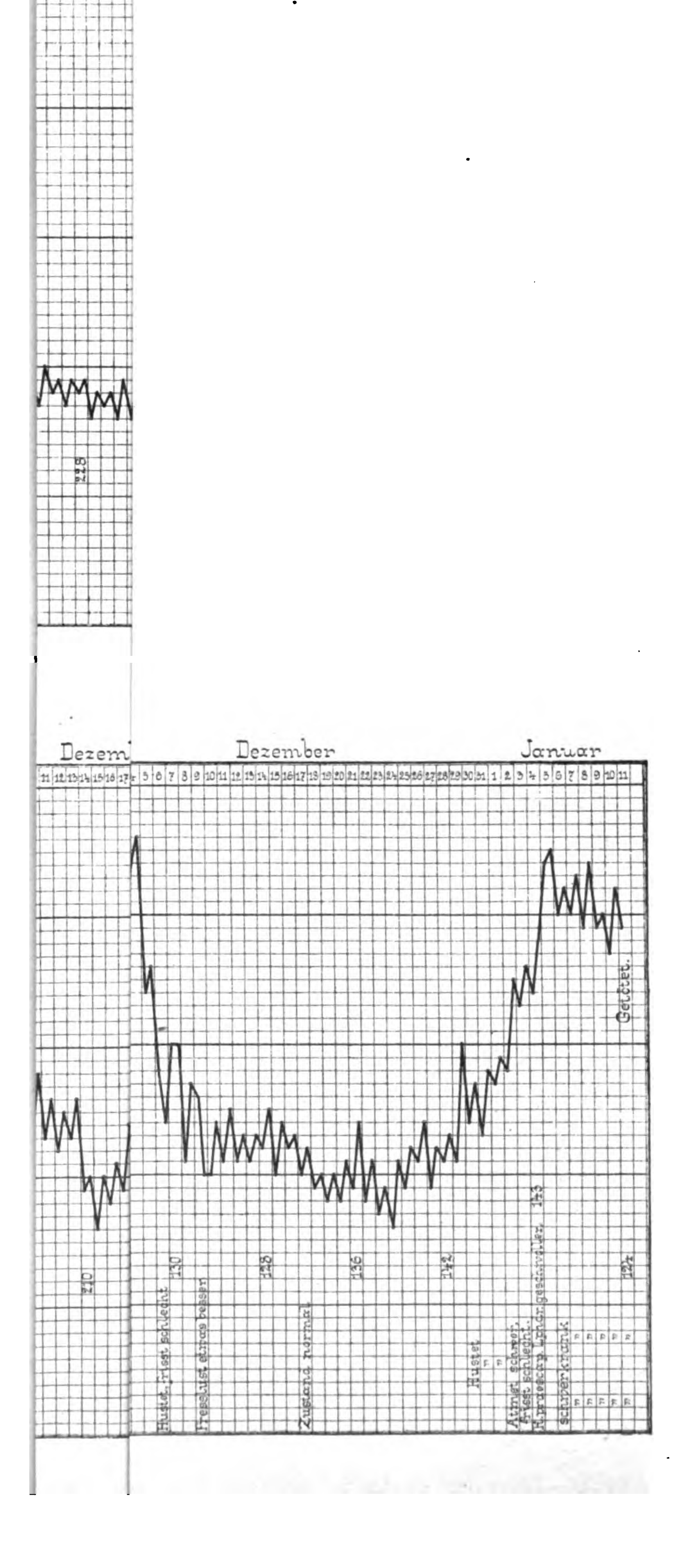
1. Römer, Untersuchungen über die intrauterine und extrauterine Antitoxinübertragung von der Mutter auf ihre Descendenten. Berliner klinische Wochenschrift. 1901. 46.
2. Römer, Zur Frage des physiologischen Stoffaustausches zwischen Mutter und Fötus. Zeitschrift für diätetische und physikalische Therapie. Band 8.
3. Polano, Experimentelle Beiträge zur Biologie der Schwangerschaft. Habilitationsschrift. Würzburg. 1904.
4. Ransom, The conditions which influence the duration of passive immunity. The Journal of Pathology and Bacteriology. 1899.
5. v. Behring, Allgemeine Therapie der Infectionskrankheiten. Berlin und Wien. 1900.
6. Ehrlich, Ueber Immunität durch Vererbung und Säugung. Zeitschrift für Hygiene. Band 12.
7. Ganghofner und Langer, Ueber die Resorption genuiner Eiweisskörper im Magendarmkanal neugeborener Thiere und Säuglinge. Münchner medizinische Wochenschrift. 1904. 34.
8. Salge, Ueber den Durchtritt von Antitoxin durch die Darmwand des menschlichen Säuglings. Jahrb. für Kinderheilk. Band 60. Heft 1.
9. König, Die menschlichen Nahrungs- und Genussmittel. Vierte Auflage. 1904.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.

Tafel I.

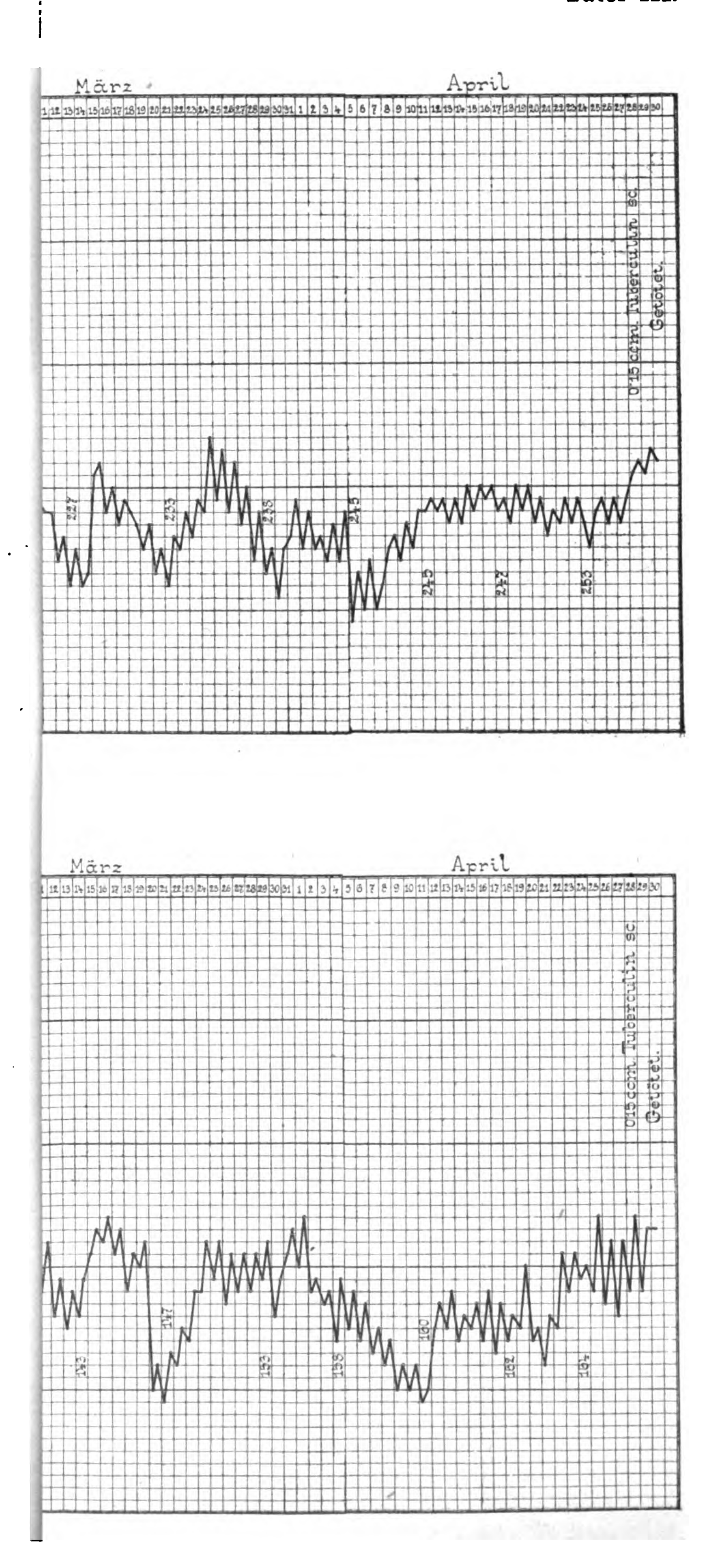

(Rd No 8. – No 12. – ca. 1 J. alt, m.) I. b.
Mai
September
Oktober
Temp.
Medication:
0,1 ccm Tuberculin sc.
0,1 ccm. Tuberculin sc.
Getötet.
Gewicht:
100 kg.
95 kg.
158
155
153
142
130
120
Bemerkungen:
Husten. Vermind. Fresslust.
Atembeschwerde, schlechte Fresslust
Husten. Röcheln

Tafel II.



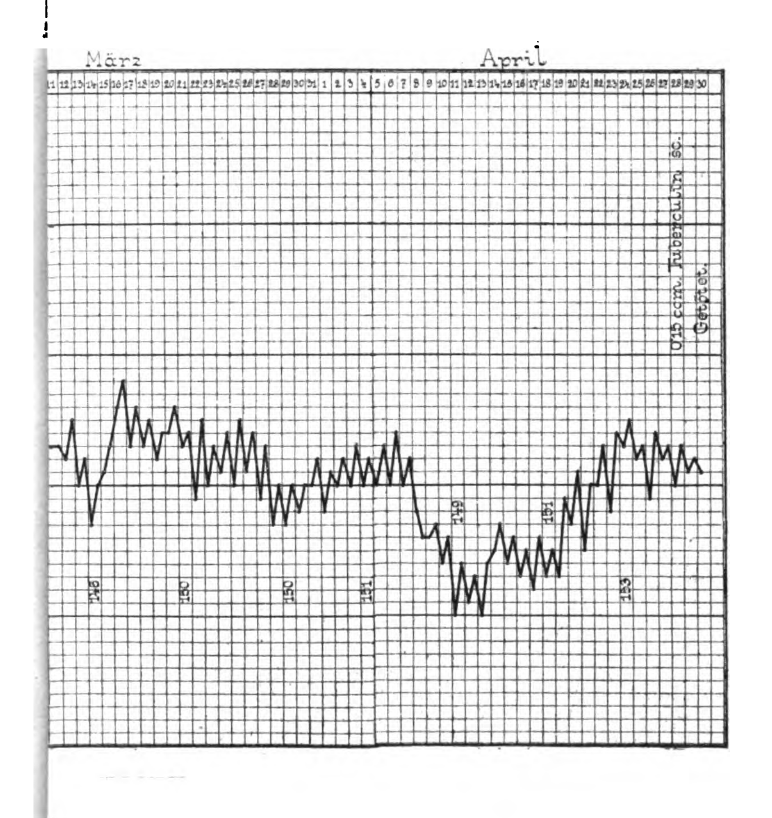
Dezember
Januar
Getötet.
130
138
136
142
153
124
Hustet, frisst schlecht
Fresslust etwas besser
Zustand normal
Hustet
Atmet schwer.
Frisst schlecht.
Schwerkrank

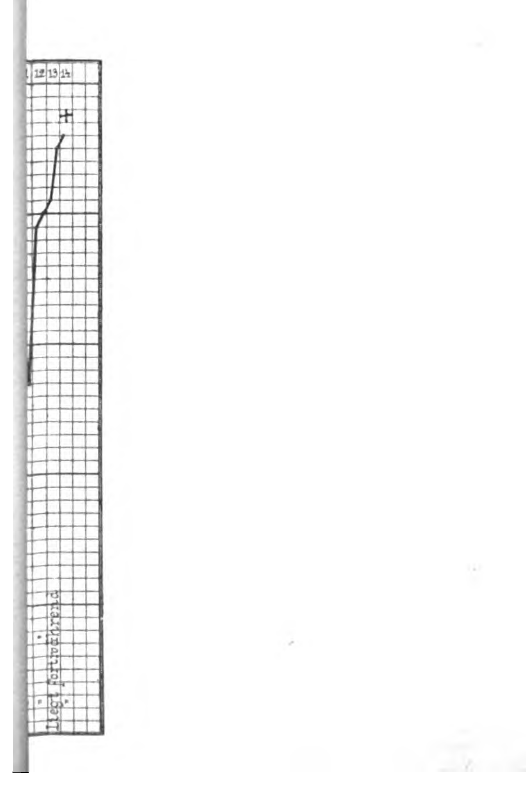
Tafel III.



März
April
0·15 ccm. Tuberculin sc
Getötet.
März
April
0·15 ccm. Tuberculin sc
Getötet.

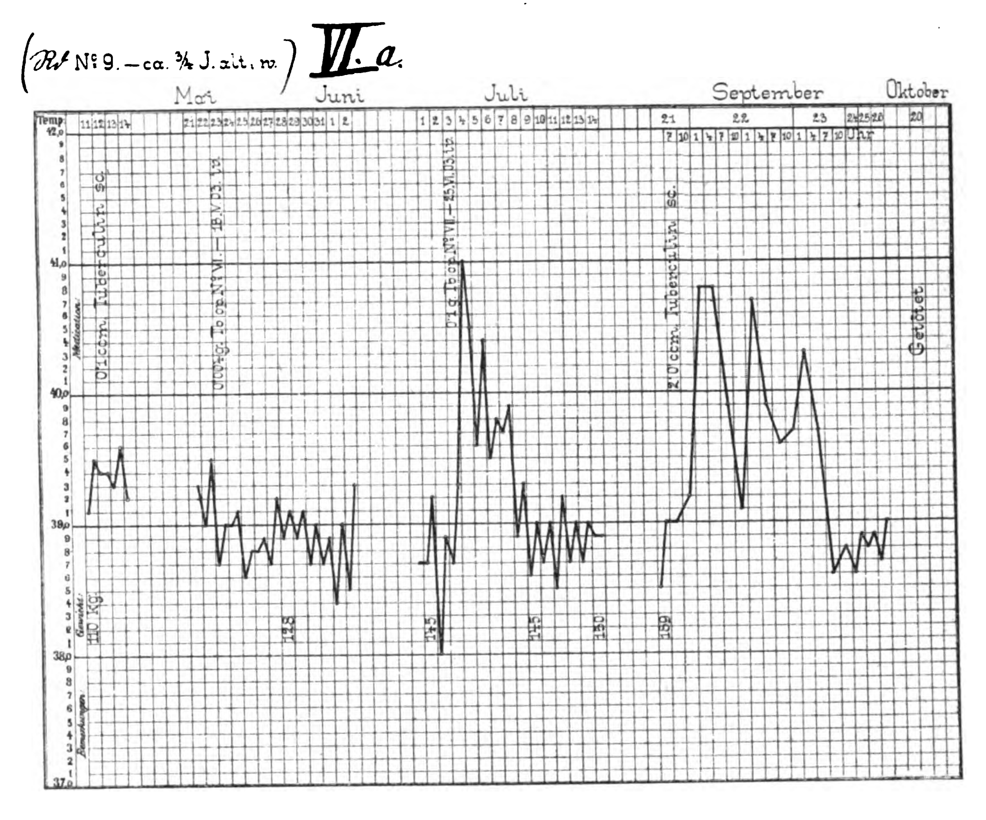
Tafel IV.



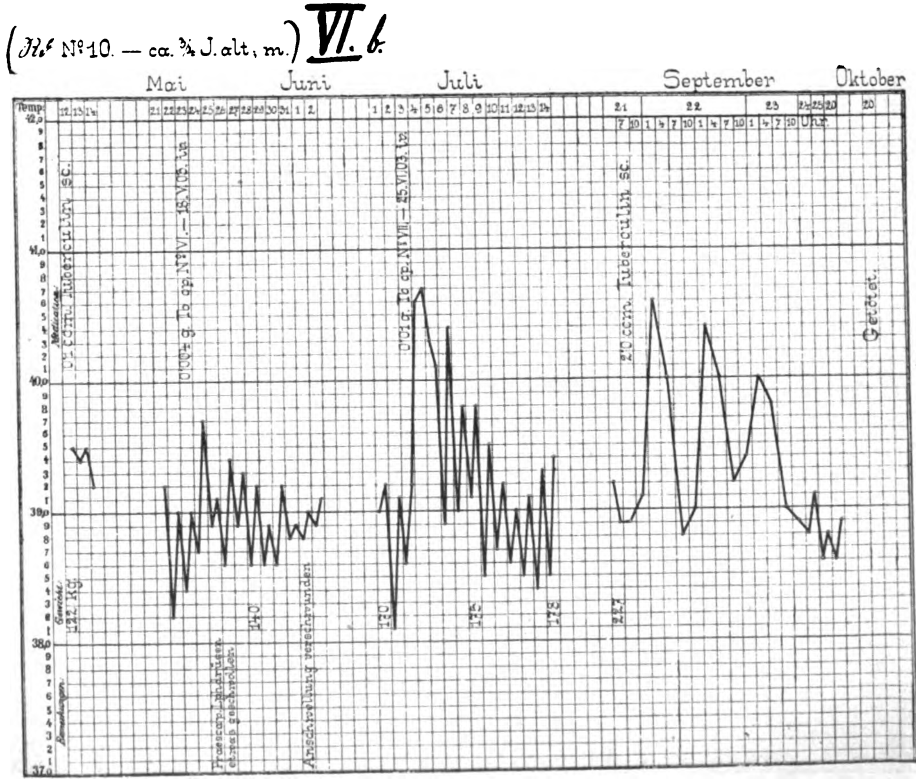


Tafel V.

(Rd Nº 9. — ca. ¾ J. alt, w.) VI. a.



(Rd Nº 10. — ca. ¾ J. alt, m.) VI. b.



BEITRÄGE
ZUR
EXPERIMENTELLEN THERAPIE

HERAUSGEGEBEN
VON
PROF. DR. E. v. BEHRING, WIRKLICHER GEHEIMER RATH
DIRECTOR DES INSTITUTS FÜR HYGIENE UND EXPERIMENTELLE THERAPIE
DER UNIVERSITÄT MARBURG.

HEFT 10.

I. Beitrag zur Frage der Rindertuberculose-Immunisirung.

Von

E. v. Behring.

II. Ueber ultramikroskopische Proteïn-Untersuchungen.

Von

E. v. Behring.

III. Experimentelle Beiträge zu einer Adsorptionstheorie der Toxinneutralisirung und verwandter Vorgänge.

Von

Wilhelm Biltz, H. Much und **C. Siebert.**

IV. Ultramikroskopische Bakterien-Photogramme.

Von

C. Siebert.

BERLIN 1905.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW. UNTER DEN LINDEN 68.

Inhalt.

I.

Beitrag zur Frage der Rindertuberculose-Immunisirung.

Von

E. v. Behring.

I. Einleitende Bemerkungen.

In den früheren Heften dieser „Beiträge" ist an zahlreichen Beispielen gezeigt worden, dass eine willkürliche Immunisirung von Rindern gegenüber Tuberculose und Perlsucht durch Behandlung junger Kälber mit von Menschen stammenden Tuberkelbacillen, die zwar nicht avirulent, aber für Rinder bis zu einem gewissen Grade abgeschwächt sind, mit grosser Sicherheit erreicht werden kann.

Im Princip ist das dieselbe Immunisirungsmethode, welche nach dem Vorgang von Jenner benutzt wird, wenn wir Rinder mit Kuhpocken impfen, um sie gegen die verderblichen Wirkungen der Infection mit Menschenpockenvirus zu schützen.

Seit Jenner benutzen wir im Kuhpockenvirus einen Impfstoff, welcher wahrscheinlich in allen Fällen, in vielen Fällen aber mit absoluter Gewissheit als artgleich mit dem Menschenpockenvirus erklärt werden kann. Lässt man Menschenpockenvirus willkürlich durch den Rinderkörper passiren, so wird es in seiner Virulenz, d. h. in seiner krankmachenden Energie, abgeschwächt, was dadurch zum Ausdruck kommt, dass es bei der Zurückimpfung auf den Menschen nicht mehr die ihm ursprünglich anhaftende Fähigkeit, echte Pocken (Variola) oder die nächststehende Art von abgeschwächten Menschenpocken (Varioloïs) zu erzeugen, besitzt, sondern bloss noch auf die Impfstellen begrenzt bleibende ungefährliche Krankheitsherdchen, die bekannten Schutzblattern oder Schutzpocken, auch Vaccinepusteln genannt, hervorzurufen vermag. Bekanntlich kann die Virulenzabschwächung noch weiter gehen, sodass die Ueberimpfung des Virus bei vielen Menschen, auch wenn sie vorher noch nicht schutzgeimpft waren, kein positives Resultat mehr giebt. Die Impfung lässt dann erfahrungsgemäss keinen oder nur einen ungenügenden Pockenschutz zurück, und das deutsche Reichsgesetz schreibt in diesem Fall eine Zweit-Impfung vor.

Ich habe nun gefunden, dass zwischen dem Wesen und dem Mechanismus des Zustandekommens des Pockenschutzes einerseits, des

Tuberculoseschutzes andererseits sehr weitgehende Analogien bestehen, in manchen Beziehungen allerdings auch beträchtliche Unterschiede.

Um Aehnlichkeiten und Unterschiede auch für weniger auf dem Specialgebiet der Immunitätsforschung orientirte Leser klar zum Verständniss zu bringen, will ich einige terminologische Erläuterungen und allgemeiner bekannte Beispiele vorausschicken.

Zunächst wollen wir uns vergegenwärtigen, was man heutzutage unter „Virus" und „Vaccine" versteht.

Unter einem Virus versteht man, ganz allgemein ausgedrückt, einen eine Krankheit erzeugenden Saft, welcher vermehrungsfähige Keime enthält. In diesem Sinne wird jede Seuche erzeugt durch ein Virus. Man hat nun als Gegensatz zu dem Ausdruck Virus das Wort „die Vaccine" oder „der Vaccin" acceptirt, seitdem Pasteur diejenigen Mittel, die gegen bösartige Seuchen schützend wirken, ganz allgemein so nannte. Das ist nicht ganz logisch, weil das Wort „vaccin" eigentlich ein Virus bezeichnet, welches durch den Kuhkörper gegangen ist. Man weiss ja, dass die Schutzpockenlymphe ein Stoff ist, der ursprünglich von der Kuh (= vacca) gewonnen wurde. Davon stammen die Worte Vaccine und Vaccin her. In unserem Falle, wo der Schutzstoff für Rinder durch menschliches Tuberculosevirus repräsentirt wird, ist es offenbar sinnwidrig, wenn man von einem Vaccin spricht. Ich würde, da wir in der Wissenschaft jetzt gewohnt sind, medicamentöse Stoffe durch ein angehängtes -in zu charakterisiren, im Anschluss an die Jenner'sche Schutzpockenimpfung den fraglichen Stoff zweckmässig als Jennerin bezeichnen können. Wenn ich die Bezeichnung dem Wort „Vaccin" analog bilden wollte, müsste ich meinen Schutzstoff, da er vom Menschen herstammt, als „Anthropin" bezeichnen. Ich will aber Pasteur folgen und die Worte Vaccin und Vaccine beibehalten.

Mein Tuberculose-Schutzstoff für Rinder besteht, wie der Pocken-Schutzstoff Jenners, aus lebenden Keimen. Wenn man den Schutzstoff durch Hitze so beeinflusst, dass die Keime abgetödtet werden, so hört er auf ein Schutzstoff zu sein. Er kann noch ein Gift enthalten, aber er ist nicht mehr vermehrungsfähig, und das darin enthaltene Gift ist nicht im Stande, irgend welche Schutzwirkung auszuüben gegenüber der Infection mit Rindertuberculosevirus.

In Wirklichkeit wird das durch die Erhitzung abgetödtete Virus in der Landwirthschaft praktisch benutzt in Gestalt des Koch'schen Tuberculins, welches wir bekommen, wenn wir die Tuberkelbacillen in ihrer glycerinhaltigen Culturflüssigkeit über 80° erhitzen, die Flüssigkeit stark eindampfen und hinterher die Bacillen aus der eingedampften Flüssigkeit entfernen. Es bleibt dann ein dickflüssiger brauner Saft zurück, welchem Koch den Namen „Tuberculin" gegeben hat.

Dem Tuberculin fehlt nun gerade derjenige Culturbestandtheil, welcher für meine Schutzimpfung hauptsächlich in Betracht kommt, nämlich das lebende und vermehrungsfähige Tuberculosevirus.

Ich halte es nicht für überflüssig, dies hier ausdrücklich zu betonen, weil selbst solche Gelehrte, die als Sachverständige gelten wollen, irriger Weise der Meinung sind, dass mein Schutzstoff ähnliche Wirkung habe,

wie das Koch'sche Tuberculin, und dass es im Grunde genommen nur eine Abart des Tuberculins sei. Das ist durchaus nicht der Fall. Wir haben im Koch'schen Tuberculin ein diagnostisches Mittel für tuberculöse Menschen und für tuberculöse Rinder. Mein Schutzstoff kann zwar auch diagnostisch verwerthet werden, er ist aber auch ausserdem ein therapeutisches Mittel mit Schutzwirkung für gesunde Rinder. Durch das Tuberculin können wir erfahren, ob in einer Herde tuberculosekranke Rinder sind, aber ein Einfluss auf das Wohlbefinden der Rinder, in dem Sinne, dass die Rinder sich günstiger verhalten in Bezug auf ihre Tuberculose nach der Tuberculineinspritzung, wird nicht beabsichtigt und nicht ausgeübt.

Der Jenner'sche „Vaccin" wird in der Weise zur Schutzimpfung verwendet, dass man ihn in die Oberhaut am Arme oder einem anderen Körpertheile einimpft. Es entsteht danach ein Entzündungsprocess von besonderer Art, welcher bei erfolgreicher Impfung zur Ausbildung einer Schutzblatter an der Impfstelle führt. Wenn man meinen Impfstoff in dieser Weise (cutan) anwenden wollte, würde man keinen sicheren Erfolg haben. Das ist von mir ausprobirt worden. Auch hatte ich keinen sicheren Erfolg, als ich den Stoff unter die Haut (subcutan) einspritzte. Es kam zu localen Entzündungen, auch zu tuberculöser Herderkrankung mit nachfolgender Abscedirung und langsamer Ausheilung, aber eine Garantie für nachfolgende Schutzwirkung ist bei dieser Impfmethode nicht gegeben. Allerdings schienen Thiere, die subcutan geimpft waren, widerstandsfähiger gegenüber der Tuberculosegefahr zu sein, als die nicht geimpften Controllthiere. Erst als ich den Impfstoff in die Blutbahn einbrachte, war der Erfolg so sicher, dass der Versuch unternommen werden konnte, das Verfahren in die Praxis einzuführen.

Ich habe mein Schutzimpfungsverfahren Jennerisirungsverfahren genannt, weil Jenner der erste war, der die Schutzimpfung mit abgeschwächtem Virus in die Praxis eingeführt hat. Im Interesse der historischen Gerechtigkeit wäre es aber vielleicht richtiger gewesen, das Verfahren nach Pasteur zu benennen, weil Jenner das Schutzimpfungsproblem nur empirisch für einen einzelnen Fall behandelt hat, während Pasteur dieses Problem auf wissenschaftlichem Wege erforscht und seine allgemeine Bedeutung klar gelegt hat. Ich hatte in der That Anfangs den Namen „Pasteurisirung" in Aussicht genommen für meine Impfmethode. Dieser Name ist aber schon occupirt für das bekannte Milchconservirungsverfahren. In Folge dessen habe ich auf den Ausdruck „Jennerisirungsverfahren" zurückgegriffen.

Die Beobachtung, dass in einem Falle die Vaccine mit bestem Erfolge in die Oberhaut eingeimpft werden kann, in einem anderen Falle dagegen zweckmässiger in die Blutbahn (intravenös) eingebracht wird, hängt zusammen mit einer ganz ausserordentlich wichtigen, längst bekannten Thatsache, die aber erst in der allerletzten Zeit anfängt, in ihren Einzelheiten verständlich zu werden. Es ist das die Thatsache, dass alle krankheiterzeugenden Stoffe, die dazu führen, dass Thier- und Menschenseuchen entstehen, ganz eigenartige Beziehungen haben zu bestimmten Körpergeweben und Zellen.

Wenn wir nach dieser Richtung die Schutzpockenlymphe betrachten, so sehen wir, dass die Pockenpusteln immer localisirt werden an Körper-

stellen mit epithelialem Gewebe. Auch wenn die Lymphe in die Blutbahn eingespritzt wird, können danach Pockenpusteln auf der äusseren Haut und auf Schleimhäuten, die mit dem Luftstrom in Berührung stehen, gebildet werden.

Ich erinnere ferner an den Pferderotz. Man kann zwar durch experimentelle Infection an beliebigen Körperstellen eine primäre Herderkrankung bewirken; sowie aber das Virus vom Blute aus wirkt, dann ist der Nasenrotz die bevorzugte Herderkrankung.

Das Tetanusvirus wiederum wird aus dem Blut und den Gewebssäften von den Endapparaten der peripherischen Nerven aufgesaugt, steigt sehr langsam im Axencylinder aufwärts und bewirkt erst dann Krankheitserscheinungen, wenn es in den Ganglienzellen des centralen Nervensystems angelangt ist. Daher kommt es, dass bei grossen Thieren diejenigen motorischen Centren am frühesten irritirt werden und die zugehörigen Muskelgruppen in Krampfzustand versetzen, die ihre Reize auf den kürzesten Nervenbahnen zugeführt erhalten, z. B. beim Pferde die Centren für die Muskulatur des Auges, des Kauapparates, des Schwanzes.

Beim Milzbrand geben Gefässwand- und Herzwand-Endothelien die primären Angriffspunkte ab.

Für die Diphtherie vermuthe ich die primären Angriffspunkte in den sympathischen Ganglienzellen.

Wie es mit den ersten und bevorzugtesten Angriffsstellen für das Tuberculosevirus steht, das ist eine Frage, die mich noch immerfort intensiv beschäftigt. Bis auf Weiteres halte ich daran fest, dass Leukocyten und glatte Muskelfasern besondere Berücksichtigung verdienen. Wie dem auch sei, die aus dieser meiner Annahme sich ergebende Consequenz, dass ich am schnellsten meinen Impfstoff an die hypothetischen Angriffspunkte durch Einspritzung in die Blutbahn heranbringe, und dass auf diese Weise seine Wirkung sich am promptesten bewähren muss, ist durch vielfache Experimente bestätigt worden.

Die Schnelligkeit, mit welcher nach der Einspritzung von Tuberkelbacillen in die Blutbahn von Rindern und Pferden eine elective Attraction zwischen den polynucleären Leukocyten und den Tuberkelbacillen sich bethätigt, ist übrigens viel grösser bei solchen Thieren, die schon vorher unter dem Einfluss des Tuberculosevirus gestanden haben, als wie bei gesunden Controlthieren. Die grossen Unterschiede, welche Controlthiere, tuberculöse Thiere und willkürlich tuberculoseimmun gemachte Thiere derselben Art darbieten, lassen sich auch noch im frischen extravasculären Blut feststellen, wodurch die Untersuchung sehr vereinfacht wird. Von Interesse ist ferner die Beobachtung, dass das Phänomen der extravasculären Phagocytose im Blute eines und desselben Individuums sich verschieden gestaltet, je nach der Art der eingebrachten Tuberkelbacillen, und zwar lässt sich im Allgemeinen sagen, dass ceteris paribus die Phagocytose um so deutlicher sich äussert, je geringer die Virulenz der Bacillen ist, sodass man z. B. die nach Arloing's Methode abgeschwächten Bacillen schneller und reichlicher von den Leukocyten aufgenommen findet, wie den virulenten Bacillenstamm, aus welchem sie umgezüchtet worden sind.

In meinem Institut sollen diese interessanten Beziehungen zwischen Leukocyten und Tuberkelbacillen insbesondere deswegen weiter verfolgt

werden, weil sie von diagnostischem und prognostischem Werth zu sein scheinen.

Alles in Allem genommen muss ich sagen, dass die cellulären Studien gerade auf dem Gebiet der Tuberculose-Immunisirung es mir begreiflich gemacht haben, wie **Metschnikoff** dazu gelangen konnte, das Phänomen der Phagocytose in den Mittelpunkt der Immunitätslehre zu stellen.

II. Das Tuberculin als Mittel zur Feststellung von Tuberculose und Tuberculose-Immunität.

Unter den Mitteln zur Feststellung des Impferfolges bei solchen Rindern, welche nach meinem Jennerisirungsverfahren schutzgeimpft worden sind, habe ich mit besonderer Genauigkeit das Tuberculin geprüft. Ich bin dabei zu dem Ergebniss gekommen, dass das Tuberculin hierbei zu einem sehr werthvollen Mittel werden kann, vorausgesetzt, dass man durch ausgedehnte Erfahrungen die Fälle kennt, in welchen positiv reagirende Thiere ganz tuberculosefrei, und nicht reagirende Thiere tuberculös sein können.

Ich erinnere daran, was allgemein anerkannt ist, dass auch bei zweifellosem Vorhandensein tuberculöser Herderkrankung die Reaction auf die übliche Dosis von 0,5 ccm Tuberculin ausbleiben kann, wenn der Tuberculoseprocess sehr weit vorgeschritten ist, oder wenn durch voraufgegangene Tuberculinbehandlung eine vorher vorhanden gewesene Ueberempfindlichkeit abgestumpft worden ist.

Umgekehrt kann Tuberculinüberempfindlichkeit vorhanden sein, ohne dass das reagirende Rind tuberculöse Herde beherbergt. Diese Thatsache ist über jeden Zweifel festgestellt gerade durch die Erfahrungen in der Immunisirungspraxis, welche uns einerseits gezeigt haben, dass die intravenöse Einspritzung von menschlichen Tuberkelbacillen in der von mir empfohlenen Qualität und Quantität niemals tuberculöse Herde im Gefolge hat, welche andererseits aber auch gelehrt haben, dass mit meiner immunisirenden Rinderbehandlung, wenn sie wirksam ist, unweigerlich verknüpft ist eine mehr oder weniger stark und eine mehr oder weniger langdauernde Tuberculinüberempfindlichkeit.

Unter Zugrundelegung derjenigen Gradeintheilung (0, I, II, III) für die Stärke der Tuberculinüberempfindlichkeit, in welcher mit III der stärkste Ueberempfindlichkeitsgrad verzeichnet wird, bei dem Rinder schon auf Tuberculindosen reagiren, die zwischen 0,05 ccm bis 0,25 ccm liegen, und mit I, der niedrigste positive Empfindlichkeitsgrad, der dadurch gekennzeichnet ist, dass erst bei Tuberculindosen von 1,25 bis 5,0 ccm eine positive Tuberculinreaction beobachtet wird, kann ich als Regel die Thatsache hinstellen, dass jedes immunisirte Rind, auch wenn es vor der Erstimpfung auf 5 ccm Tuberculin gar nicht reagirte und demgemäss den Empfindlichkeitsgrad 0 meiner Scala besass, nach einiger Zeit mindestens den Empfindlichkeitsgrad I erreicht. Viele, ich könnte beinahe sagen, die meisten Impflinge erreichen vorübergehend sogar den Empfindlichkeitsgrad II. Die so gesteigerte Tuberculinüberempfindlichkeit ist aber nicht der Ausdruck für das Vorhandensein von tuberculösen Geschwülsten, sondern sie ist der Ausdruck für functionelle Reactionen

innerhalb des Blutgefässsystems. Ob es jemals gelingen wird, die a priori wohl vorauszusetzenden Gewebsveränderungen, welche die functionellen Veränderungen begleiten bezw. ihnen zugrundeliegen, auch dem Auge sichtbar zu machen, bleibt abzuwarten. Ich selbst habe unzweideutige histologische Veränderungen bis jetzt bei gesunden, tuberculinüberempfindlichen Impflingen, die nicht schon vor der Impfung tuberculös waren, nicht finden können.

Dagegen lassen sich ganz regelmässige Veränderungen im Verhalten der Blutbestandtheile bei den reagirenden Impflingen nachweisen. Ihr Blut giebt ausnahmslos die Agglutinationsreaction mit den Arloingbacillen und mit meinen Tb.-Emulsionen; man kann ferner extravasculäre Tb.-Phagocytose beobachten, wenn man Tuberkelbacillen in ganz frisches leukocytenhaltiges Serum bringt, welches sich aus dem Blute der Impflinge abscheidet. Bis zu gewissem Grade, namentlich gegenüber ganz jungen und recht fettarmen Tuberkelbacillen kommt dem Blut der Impflinge auch eine bacteriolytische Fähigkeit zu; und schliesslich sieht man auch Präcipitations-Phänomen, wenn lösliches Tuberculosegift in bestimmten Mischungsverhältnissen mit dem Blut resp. dem Blutserum immunisirter Kälber zusammengebracht wird.

Man ist gegenwärtig sehr geneigt, Reactionen dieser Art als Immunitätsreactionen zu bezeichnen und sie als Zeichen dafür anzusehen, dass der Organismus mit Hülfe solcher Reactionen den Kampf eröffnet gegenüber den eindringenden Schädlichkeiten. Wer die Sachlage so auffasst, der muss dann aber consequenterweise auch die Tuberculinüberempfindlichkeit, die im innigsten Zusammenhang steht mit den oben aufgezählten specifischen Blutreactionen, zu den Immunitäts-Phänomenen hinzuzählen.

Eine solche Auffassung kann, heuristisch betrachtet, ganz gute Dienste leisten; sie hat aber, naturwissenschaftlich betrachtet, alle bedenklichen Eigenschaften, die teleologischen Auffassungen von jeder Art anhaften. Sie verführt vor Allem dazu, über der scheinbaren Zweckmässigkeit die Gefahren zu vergessen, die mit dem Eintritt der Reactionen in Wirklichkeit verbunden sein können.

Wenn polynucleäre Leukocyten an ein Tuberkelbacillendepot in Menge herantreten und sie in sich aufnehmen, so ist es meines Erachtens nicht gut, wenn man bloss die eine Seite dieses Phänomens, die Möglichkeit einer intracellulären Verdauung und damit der Unschädlichmachung betont, die anderen Seiten aber, z. B. die Gefahr der Verschleppung in lebenswichtige Organe, die reactive Geschwulstbildung mit allen ihren Folgen, das mit der Phagocytose so oft vergesellschaftete Phänomen des Zellentodes u. s. w. ganz vernachlässigt. Ebenso haben die Alterationen der Blutflüssigkeit, auf welche wir zufolge ihrer specifisch bacterienlösenden, agglutinitirenden und präcipitirenden Fähigkeiten schliessen müssen, recht bedenkliche Seiten, die nach meinem Dafürhalten an den Gefahren, welche mit der Ueberempfindlichkeit des Gesammtorganismus gegenüber dem löslichen Tuberculosegift (Tuberculin) verbunden sind, ohne Weiteres erkannt werden können, weil eben das auf die Tuberculosegifteinspritzung sich einstellende Fieber nichts weiter ist, als wie die in Störungen des Wärmehaushalts sich äussernde Reaction der flüssigen und cellulären Blutbestandtheile auf die Giftzufuhr.

Inwieweit wir die Kenntniss dieser Reactionen des Blutes und des

Gesammtorganismus auf die Zufuhr belebter Leibessubstanz der Tuberkelbacillen und ihrer löslichen und unlöslichen Gifte prognostisch und therapeutisch verwerthen können, das ist eine Frage, auf welche ich gegenwärtig noch nicht eingehen will.

An dieser Stelle haben wir es nur mit dem diagnostischen Werth zu thun, welchen die Fieberreaction und die anderweitigen Reactionen schutzgeimpfter Rinder auf die Zufuhr von Tuberkelbacillen und ihrer Gifte für uns haben können; und da ergiebt sich dann ohne Weiteres, dass dieser Werth in der ersten Zeit nach der Impfung nicht sehr gross ist, weil ja alle schutzgeimpften Rinder schon infolge des Impfaktes zeitweise diejenigen Veränderungen erleiden, welche ihren symptomatischen Ausdruck in den sogenannten Immunitäts-Reactionen, einschliesslich der Tuberculinreaction, finden. Um bei meinen Impflingen diese Reactionen diagnostisch in dem Sinne nutzbar zu machen, dass sie uns lehren, ob der Impferfolg befriedigend ist oder nicht, bedarf es einer sehr grossen Erfahrung, und ich selbst bin mit meinen Mitarbeitern bemüht, durch Sammlung sehr zahlreicher statistischer Daten unsere schon recht umfangreichen Erfahrungen beträchtlich zu vermehren.

Eines hat sich aber jetzt schon mit Sicherheit ergeben, die Thatsache nämlich, dass in einem tuberculosedurchseuchten Stall meines Marbacher Gutshofes, in welchem gegenwärtig 36 Rinder aufgestellt sind, von 10 ungeimpften Rindern keines im Laufe der Beobachtungsdauer (vom 1. October 1903 bis 1. October 1904) übrig geblieben ist, welches nicht mindestens den Tuberculinempfindlichkeitsgrad II-III erreicht hätte, während von 20 darin aufgestellten schutzgeimpften Rindern im Alter von $1^1/_2$ bis 2 Jahren kein einziges auf 0,5 ccm Tuberculin positiv reagirt hat.

Am 1. October 1904 sind aus diesem Stall alle nicht geimpften Rinder herausgeschafft worden und es stehen jetzt 36 auf 0,5 ccm Tuberculin nicht reagirende Impflinge im Alter von durchschnittlich 2 Jahren, die im Laufe der nächsten Monate zum Abkalben kommen sollen. Zeigt sich im Laufe der Jahre, dass auch nach Heranziehung zu intensiver Milchproduction und zu Zuchtzwecken eine Tuberculinempfindlichkeit sich bei diesen Impflingen nicht einstellt, dass der Milchertrag nicht zurückbleibt hinter dem Milchertrag von gesunden und ungeimpften Controlthieren derselben Rasse, dass beim Ausschlachten keine tuberculösen Herde gefunden werden und der Fleischertrag ein guter ist, dann halte ich das Problem einer praktisch brauchbaren Rindertuberculosebekämpfung für gelöst. Denn ich habe diese tuberculosefreie Rinderheerde unter relativ ungünstigen Arbeitsbedingungen gewonnen. Ein beträchtlicher Theil der Impflinge stammt nämlich aus tuberculoseverseuchten Heerden her, wo sie bei natürlicher Aufzucht der Infektion mit Perlsuchtvirus kaum entgehen konnten. Die Impflinge stehen ferner in einem ziemlich primitiven, 50 Jahre alten Bauernstall von solcher Grösse, dass nach den in der Provinz Hessen gelegentlich der Tuberculinprüfung von 2000 Rindern durch Dr. Römer gesammelten Erfahrungen der Prozentsatz von reagirenden Rindern zu mindestens 40 pCt. erwartet werden muss, wenn nicht ein ganz besonderes tuberculoseverhütendes Moment in diesem Stall zur Geltung kommt. Ich werde endlich die Impflinge gar nicht auf die Weide gehen lassen. Kurz

die Lebensbedingungen meiner Marbacher Impflinge, die übrigens so dicht neben einander im Stalle stehen, dass sie sich mit ihren Körpern berühren, wenn sie liegen, sind von der Art, wie sie auch in gewöhnlichen Bauernställen ohne Vertheuerung des Betriebes durchgeführt werden können, vorausgesetzt, dass man genügende Wassermengen zu Reinigungszwecken zur Verfügung hat, und dass die Stalljauche leicht abfliessen kann.

Die eben genannten 36 Impflinge habe ich aus einer im Ganzen 50 Stück Jungrinder betragenden Heerde ausgewählt, welche aus Mecklenburg-Strelitz von den Gütern des Grafen Schwerin-Göhren und Wolfshagen nach dem Marbachgut übergeführt worden sind, nachdem sie schon in Mecklenburg eine Erstimpfung überstanden hatten.

III. Gegenwärtiger Stand der Rinder-Schutzimpfungen zum Zweck der Perlsuchtverhütung in der landwirthschaftlichen Praxis.

Ich schätze die Zahl der zur Zeit (Spätsommer 1904) nach meinen Angaben und mit meinem Impfstoff jennerisirten Rinder auf annähernd 10000 Stück. Hauptcentren für die Schutzimpfung sind die Herrschaften des Prinzen Ludwig von Bayern in Ungarn (Sarvar), des Erzherzogs Friedrich von Oesterreich (Teschen), des Fürsten Fürstenberg in Böhmen (Bürglitz-Brejl). Von deutschen Bundesstaaten stehen oben an Mecklenburg-Strelitz (Herrschaften der Grafen Schwerin-Göhren und Wolfshagen) und das Grossherzogthum Hessen, wo Ob.-Med.-Rath Lorenz im Auftrage der Grossherzogl. Hessischen Regierung das Impfwesen organisirt hat und die Impfungen durch beamtete Thierärzte ausführen lässt.

Im Königreich Preussen sind namentlich die östlichen Provinzen (Posen und Schlesien) in letzter Zeit etwas stärker an den Impfungen betheiligt.

Das Impfgeschäft ist überall da glatt vor sich gegangen, wo die Schutzimpfungen von solchen Impfärzten ausgeführt worden sind, welche gelegentlich eines Kursus oder durch besondere Unterweisung in Marburg die Technik meiner Impfmethode sowie ihre Indication und Contraindication im concreten Fall, gründlich kennen gelernt hatten, bevor sie selbständig und auf eigene Verantwortung die Jennerisirung als Mittel zur Bekämpfung der Rindertuberculose in die landwirthschaftliche Praxis einführten.

Bis zum Beginn des Berichtsjahres befand sich das Impfgeschäft fast ausschliesslich in den Händen gut vorgebildeter Impfärzte, und üble Zufälle kamen dabei so wenig vor, dass ich in meinen diesjährigen Bonner März-Vortrag den Mitgliedern der Rheinischen Landwirtschaftskammer die vollkommene Unschädlichkeit des Impfverfahrens als eine durch alle Impfärzte bestätigte Thatsache mittheilen konnte. Als einzige unliebsame Erfahrung hatte ich in Bonn die im Grossherzogthum Hessen gemachte Beobachtung zu nennen, dass an einem kalten Wintertage auf einem Gutshof sämmtliche Impflinge vorübergehend beängstigende Krankheitserscheinungen zeigten, und zwar wahrscheinlich deswegen, weil sie den emulsionirten Impfstoff in die Blutbahn eingespritzt bekamen, ohne dass für die Erwärmung der einzuspritzenden Flüssigkeit Sorge getragen worden war.

Dass die Temperatur der Flüssigkeit, mit welcher der Impfstoff aufgenommen und eingespritzt wird, einen nicht zu vernachlässigenden Factor in der Impftechnik ausmacht, geht auch aus den Berichten des Herrn Karl Wondracek, Herrschaftstierarzt des Fürsten Fürstenberg in Bürglitz (Böhmen) hervor. Aus seinem Bericht vom 15. VIII. 04 citire ich zunächst einige stallhygienische Bemerkungen, um zum Schluss dann die impftechnischen Erfahrungen und Ueberlegungen des Berichterstatters wiederzugeben.

„Die geimpften Thiere sind nur in den Meierhöfen Wintsch, Amalienhof und Lana in seuchenfreien Ställen untergebracht. In allen übrigen (Ruda, Tulitz (?), Kruschwitz, Rentsch, Woleschna, Kroschau, Belec, Filipshof, Karlshof, Anjezd, Skrivan, Petrowitz, Wachestatt, Pavlikow, Gischau) stehen die Impflinge während der Saugperiode, welche 5 bis 8 Wochen andauert, in verseuchten Viehbeständen. Die Wartung und Pflege ist fast überall eine gemeinschaftliche . . .

Der grösste Uebelstand in Bezug auf die Tuberculose ist der, dass zu grosse Viehherden, 50 bis 100 Stück Thiere, in einem Stalle zusammengehalten werden, und dass diese nur wenig oder gar keine Bewegung in gesunder Luft haben . . . Die geimpften Rinder zeigen bisher ein sehr gesundes Aussehen, was zu der Annahme berechtigt, dass von der Immunisirung ein sehr guter Erfolg zu gewärtigen ist. Husten hört man höchst selten, und das nur bei solchen Thieren, welche anämisch sind, und es vielleicht auch schon vor der Impfung waren, obwohl alle sichtlich kranken von der Impfung ausgeschlossen wurden.[1]) Solche Thiere zeigten bei der Section nebst Blutarmut braunrote, luftleere Lungenspitzen.

Die Tuberculinprobe, welche im Jahre 1903 (vor dem Beginn der Schutzimpfungen) allgemein durchgeführt wurde, ergab 30 bis 98 pCt. kranke und verdächtige Thiere, je nach der Grösse der Viehherde und der Vertretung von Jungvieh. — Rasse, Kreuzung, Fütterungslocal — und stallhygienische Verhältnisse hatten wenig Einfluss.“

Aus den von Herrn Wondracek sehr sorgfältig geführten Protokollen über die Impflinge entnehme ich, dass auf den Fürstenberg'schen Herrschaften seit dem April d. J. ca. 500 Kälber geimpft worden sind. Anfänglich beobachtete W. als directe Folge des Impfactes mancherlei unliebsame Erscheinungen, z. B. Unruhe, Haarsträuben, schnelles Athmen, Schüttelfrost und Husten.

Der letzte Bericht, vom 19. October d. J. lautet dagegen viel günstiger. W. sagt darin:

„Ich erlaube mir zu bemerken, dass bei den letzten Impfungen unliebsame Erscheinungen fast gar nicht bemerkt worden sind.

Dieses Resultat wurde durch gleichmässiges Erwärmen des Impfstoffs erzielt. Es ist allerdings nicht so leicht, den Impfstoff und die Impfspritze, ohne Schädigung des ersteren, gleichmässig warm, annähernd der Bluttemperatur, zu erhalten. Zu Anfang war die Impfnadel schon

---

1) Dass das äussere Aussehen zur Entscheidung der Frage, ob ein Thier zur Zeit der Impfung gesund und insbesondere tuberculosefrei ist, nicht ausreicht, beweist die Mittheilung des Herrn Wondracek, dass bei drei Impflingen, welche kurze Zeit nach der Impfung geschlachtet wurden, alte Tuberculoseherde gefunden worden sind.



bei der 4. bis 5. Einspritzung durch geronnenes Blut verstopft. Die Nadel musste mit einer leeren Impfspritze ausgezogen und gereinigt werden. Die Nadeln mussten deshalb auch öfters gewechselt werden, und es erforderten diese Manipulationen nebst nutzlosen Einstichen einen grossen Zeitverlust. Später legte ich die Nadel während der Füllung der Spritze in eine warme Kochsalzlösung, und die Spritze, welche früher beim weiteren Füllen den Impfstoff mit Blut verunreinigte, wurde vor der Anfüllung mit warmer Salzlösung gereinigt.

Den emulsionirten Impfstoff habe ich früher nur mit den Händen erwärmen lassen. Jetzt fülle ich in jeder Impfstation einen Kessel zur Hälfte mit Wasser und erwärme dasselbe andauernd mittelst Spiritusbrenner. In dieses Wasser stelle ich zwei ca. 600 ccm fassende Salbentiegel aus Thon, gefüllt mit 1proc. frisch aufgekochter Kochsalzlösung, hinein. In einen Tiegel stelle ich den in der Flasche enthaltenen Impfstoff, im andern Tiegel wird die Spritze vor jeder Neufüllung gereinigt. Zwischendurch muss auch die Impfnadel gereinigt und mit einer leeren Impfspritze durchgeblasen werden. Bei der nächsten Impfung werde ich zum Durchblasen der Impfnadel ein Mundstück aus Holz benützen. Das Durchblasen sichert den Erfolg des Einstiches. Eine Geschwulst oder ein Abscess an der Einstichstelle wurde niemals beobachtet.“.

Herr Wondracek konnte nur während kurzer Zeit die Impftechnik bei uns in Marburg einüben und musste sich selbst erst allerlei Kunstgriffe erfinden, um unvorhergesehene Schwierigkeiten zu überwinden. Er hat sich aber schliesslich zu helfen gewusst.

Einige Herren jedoch, welche gleich Herrn Wondracek die Durchgängigkeit der Canülen für den emulsionirten Impfstoff beeinträchtigt fanden und auf brieflichem Wege die Behebung dieses Uebelstandes vergeblich zu erlernen versuchten, erklärten rundweg, dass die Methode nichts tauge, ohne auf den Gedanken zu kommen, die impftechnischen Einzelheiten sich einmal genauer anzusehen und einzuüben bei Jemand, der in der Tuberculose-Schutzimpfungspraxis die Lehrzeit schon hinter sich hat.

Zur Orientirung über die Frage, was sich bis jetzt über den Tuberculoseschutz der Impflinge sagen lässt, will ich im Folgenden einige mir im Laufe des Jahres 1904 zugegangene Berichte aus grossen Viehzüchtereien analysiren, in welchen die aus tuberculosedurchseuchten Herden stammenden Kälber zum Theil ohne besondere Vorsichtsmassregeln am Kuheuter aufgezogen worden und vermuthlich grösstentheils mehr oder weniger inficirt, zum Theil aber aus den durchseuchten Stallungen alsbald nach der Geburt entfernt und mit pasteurisirter Milch aufgezogen worden sind.

Zur letzteren Kategorie gehören u. A. viele Impflinge aus dem ungarischen Gutshof Ujmajor (Dr. Strelinger), wo im Jahre 1903 die Mutterthiere zu 70 pCt. bei der Tuberculinprüfung die Reactionsgrade II und III gezeigt hatten. Auf diesem Guthofe wurden diejenigen Kälber, welche von gar nicht reagirenden Kühen (mit dem Reactionsgrad 0) geboren worden waren, am Kuheuter der Mutterthiere aufgezogen, während die Kälber von Kühen, welche mit I und II bei der Tuberculinprüfung reagirt hatten, mit pasteurisirter Milch künstlich aufgezogen worden sind.

Von den 320 Impflingen des Gutshofes Ujmajor stammen 49 Stück aus dem Winterhalbjahr 1902/03; die zum Theil mehrfach an diesen 30 Impflingen im Laufe der Jahre 1903 und 1904 vorgenommenen Tuberculinprüfungen haben in keinem Fall ein unzweideutiges positives Ergebniss gehabt. Bei einzelnen Impflingen ist zwar der Reactionsgrad I verzeichnet; aber abgesehen davon, dass in meinem Schema dieser Reactionsgrad nicht zu den positiven Tuberculinreactionen zu rechnen ist, kommt noch der Umstand hinzu, dass 8 Impflinge zwar im Jahre 1903 mit I reagirten, aber im Jahre 1904 zu den nichtreagirenden Thieren gehörten und das Zeichen 0 bekamen (No. 16, 18, 22, 23, 26, 30, 32, 37); ganz besondere Erwähnung verdient No. 25 (384), ein Allgäuer Rind, welches bei der Erstimpfung mit III reagirte, am 25. V. 03 bei der Tuberculinprüfung mit II, am 11. XII. 03 mit III, am 8. III. 04 aber mit 0 reagirte. Leider ist das Thier (als gesundes Rind) verkauft worden, so dass es für die Entscheidung der Frage nach etwaigen Heilungsprocessen im Gefolge der Schutzimpfung voraussichtlich nicht mehr verwerthet werden kann. Das Gesammtergebniss der Untersuchung dieser 48 ältesten Impflinge — keine einzige positive Tuberculinreaction im Jahre 1904 — ist ungefähr dasselbe, wie das Ergebniss der Tuberculinprüfungen bei den Impflingen No. 49 bis 155, welche aus der im Sommerhalbjahr 1903 abgelaufenen Impfperiode herstammen. Unter diesen 105 Impflingen finde ich mit I bezeichnet Reactionen noch im Jahre 1904 bei den Impflingen No. 56, 70, 109, 117, 124, 127, 152. Aus dieser Serie von Impflingen ist hervorzuheben das Thier No. 51, welches am 27. III. 03 zum ersten Male geimpft worden ist, am 10. IX. 03 und am 4. I. 04 gar nicht, am 12. IX. 04 aber mit III auf Tuberculin reagirte. Bei diesem Impfling verhält sich das Tuberculinprüfungsergebniss also gerade umgekehrt, wie das Ergebniss bei No. 25!

Nach sorgfältigem Studium der Protokolle aus Ujmajor glaube ich den dortigen Impflingen eine gute Prognose stellen zu dürfen.

Ujmajor gehört zu derselben grossen Herrschaft Sarvar in Ungarn, wie die Gutshöfe Zarkahaza und Sömjen, von deren Verwaltung ich zwar die Protokolle über 110 Impflinge, aber noch keine Angaben über die Aufzuchtverhältnisse bekommen habe. Die Impfprotokolle lassen mich vermuthen, dass hier der Vermeidung der tuberculösen Infection in der Säuglingsperiode weniger Aufmerksamkeit zugewendet wird. Sollte sich diese Vermuthung bestätigen, dann wird es sehr interessant sein, zu erfahren, ob die späteren Tuberculinprüfungsergebnisse sich vielleicht ungünstiger gestalten, wie die aus Ujmajor berichteten.

Auch aus der Herrschaft Teschen in Oesterreich liegen mir Protokolle über tuberculingeprüfte Impflinge von älterem Datum vor. Nach eingehendem Studium der protokollarischen Berichte über 39 Impflinge aus Miedzyswiec, 30 aus Bazanowitz, 30 aus Riegersdorf, 18 aus Gross Gurek, 55 aus Baumgarten, welche sämmtlich im Laufe des letzten Sommers mit Tuberculin geprüft worden sind, scheint mir die Tuberculinempfindlichkeit bei den künstlich mit sterilisirter Milch aufgezogenen Kälbern relativ geringer zu sein, wie bei den am Kuheuter aufgezogenen Kälbern.

In dem Miedzyswiecer Bericht ist von ganz besonderem Interesse

folgende Thatsache. Von den 39 Impflingen zeigten 17 Stück solche Temperatursteigerungen, dass ich sie mit dem Reactionsgrad I bezw. 1—0 vermerkt habe. Ueber I war der Reactionsgrad bei keinem Impfling und ich möchte daraus den Schluss ziehen, dass man bei der Section kein einziges von diesen Thieren tuberculös finden würde. Sämmtliche Impflinge stammen aus einer gesunden Herde und sind, wie summarisch berichtet wird, „natürlich“[1]) aufgezogen worden. Hinterher, nach der Impfung, wurden 19 Impflinge (No. 1 bis 7, 149 bis 159 und 161) „während eines halben Jahres in einem nicht desinficirten Stalle unter tuberculösen Brackochsen und tuberculösen Brackkühen untergebracht, während die übrigen 20 Impflinge in gesunden tuberculosefreien Ställen stehen blieben und mit tuberculösen und reagirenden Rindern in keinerlei Contact kamen“. Von den 19 der Tuberculoseinfectionsgefahr absichtlich ausgesetzten Impflingen haben nun 17 Stück überhaupt nicht reagirt, sodass sie zweifellos unter den Reactionsgrad 0 unterzubringen sind, eins (No. 150) würde unter 0—I und eins (No. 151) unter I fallen. Die einer späteren Infectionsgefahr sorgfältig entzogenen 20 Thiere dagegen haben bei der Tuberculinprüfung weniger günstige Resultate ergeben, da nach dem Urtheil von Herrn Rösler nur 5 Stück unter den Reactionsgrad 0 fallen würden. Ich halte diesen paradoxen Befund, auf Grund von vergleichenden Beobachtungen in meiner eigenen Rinderherde, für einen Zufall und möchte annehmen, dass das nächste Mal das Prüfungsergebniss ebensogut in umgekehrtem Sinne ausfallen könnte. Weiterhin aber glaube ich voraussagen zu können, dass sämmtliche 39 Miedzyswiecer Impflinge mit zunehmendem Alter auch ohne alle isolirenden Maassnahmen tuberculosefrei bleiben und nie unter die höheren, zwischen II und III gelegenen Reactionsgrade fallen werden.

Es würde zu weit führen, wenn ich auch alle sonstigen protokollarischen Berichte mit gleicher Genauigkeit analysiren wollte; mir kommt es hier hauptsächlich darauf an, für die Berichterstatter aus grösseren Impfcentren einige leitende Gesichtspunkte aufzustellen, zum Zweck der Urtheilsbildung darüber, welche Art der Aufzucht für die nach meinen Angaben schutzgeimpften Kälber am meisten zu empfehlen ist.

Am angenehmsten wäre es ja sicherlich, wenn man ohne alle Rücksicht auf die in tuberculosedurchseuchten Herden und Stallungen den Impflingen drohende Ansteckungsgefahr vorgehen und doch zu einer tuberculosefreien Nachzucht gelangen könnte bei recht frühzeitiger Schutzimpfung. Ob das aber möglich ist, kann nur die Erfahrung lehren.

Gegenwärtig glaube ich die Behauptung aufstellen zu können, dass die Sichtung eines Materials von ca. 10 000 schutzgeimpften Kälbern vieles dafür und nichts Stichhaltiges gegen die Annahme eines guten Impferfolges bei Innehaltung meiner Vorschriften beigebracht hat.

---

1) In den Specialprotokollen finde ich angegeben, dass die Kälber No. 139, 140, 141, 144, 145, 146, 147 mit Formaldehydmilch aufgezogen worden sind; von diesen 7 Kälbern reagirten nach dem Urthheil von Herrn Rösler 6 Stück positiv auf Tuberculin, nach meinem Urtheil dagegen erreichte keines den Reaktionsgrad I.

IV. Kritische Bemerkungen über Impffehler und über tendenziöse Angriffe auf meine Tuberculoseschutzimpfung.

Wenn ich sage, dass ca. 10000 Kälber mit gutem Erfolge nach meiner Methode schutzgeimpft worden sind, so meine ich damit, dass die Impfmethode überall da unschädlich ist, wo sie sachgemäss nach meiner Vorschrift ausgeführt wird, und dass die Impflinge während der bisherigen Beobachtungsdauer sich in Bezug auf solche Krankheitsymptome, die man einem fortschreitenden Tuberculoseprocess zuschreiben muss, sich günstiger verhalten, wie die unter denselben Bedingungen lebenden nicht geimpften Thiere derselben Altersklasse, Rasse u. s. w.

Nach beiden Richtungen bestätigen die fortgesetzt mir zugehenden Protokolle und zusammenfassenden Urtheile aus Impfdistrikten in verschiedenen Gegenden und Ländern die schon früher in meinen „Beiträgen zur experimentellen Therapie“ veröffentlichten Berichte.

Andererseits aber liegen auch solche Erfahrungen vor, welche den Beweis liefern, dass nur bei genauer Innehaltung meiner Vorschriften auf die Unschädlichkeit und den Nutzen meines Jennerisirungsverfahrens zu rechnen ist.

Wie vielfacher Art die Fehler sein können, welche bei der Rinderschutzimpfung gemacht werden, dafür möchte ich im Folgenden einige Beispiele anführen.

Mein Impfstoff wird in Trockenform verschickt und muss von den Impfärzten vor dem Gebrauch erst sorgfältig verrieben werden, so dass bei der Einspritzung in die Blutbahn keine gröberen Partikel hineingelangen, welche zu Gefässverstopfungen führen und dann Athemnoth, Schüttelfrost und andere unliebsame Symptome verursachen können. Die gleichen Symptome können auch durch andere gefässverstopfende Momente bewirkt werden, unter welchen obenan zu stellen ist das Unterlassen der Erwärmung der einzuspritzenden Flüssigkeit auf Bluttemperatur; bei zu niedriger Temperatur der Flüssigkeit tritt nämlich da, wo sie mit Blut in Berührung kommt, häufig schon in der in eine Halsvene eingeführten Canüle, Blutgerinnung ein, und die geronnenen Blutklümpchen haben dann eine ähnliche Wirkung, wie nicht genügend zerkleinerte Impfstoffbröckel.

Das sind üble Zufälle, welche mit Leichtigkeit vermieden werden können. Schon eine kurzdauernde Unterweisung in meinem Marburger Institut hat genügt, um Thierärzte, welche mit dem Normalmaass von technischer Geschicklichkeit begabt sind, in den Stand zu setzen, Hunderte von Impfungen hinter einander auszuführen, ohne auch nur ein einziges Mal die oben beschriebenen Folgeerscheinungen zu beobachten. Aber Alles will gelernt sein. Wie wenig hier das Selbstvertrauen jenes oft citirten jungen Mannes, welcher auf die Frage, ob er auf der Violine spiele, zur Antwort gab, ich habe es zwar bis jetzt noch nicht gethan, glaube es aber zu können und kann's ja mal versuchen — am Platze ist, das beweisen die Klagelieder, die mir u. a. aus Posen von Herrn Zuchtdirektor **Marks** zugegangen sind, dessen Impfstatistik ganz besonders stark mit üblen Zufällen belastet ist, die durch mangelhafte Technik und andere Impffehler bedingt sind.

Wegen der vielen Verstösse gegen meine Impfvorschriften und der dadurch bedingten häufigen Missserfolge habe ich Herrn Marks nahe gelegt, dass er von weiteren Schutzimpfungen Abstand nehmen möchte.

Herr Marks hat u. A. seine Impfungen auch auf inficirte und kranke Thiere ausgedehnt, statt ausschliesslich gesunde Kälber zu impfen.

Wegen der Wichtigkeit dieses Impffehlers will ich darüber an der Hand des mir vorliegenden Aktenmaterials berichten.

Es sollte sich eigentlich von selbst verstehen, dass man in solchen Rinderstallungen, in welchen eine ansteckende Seuche herrscht, z. B. die Maul- und Klauenseuche, die Kälberpneumonie und andere Rinder-Epizootieen, das Impfgeschäft nicht beginnen dürfe. Manche Thierärzte entdeckten aber von Neuem diese Contraindication, welche ich bis zum Ueberdruss im Cursus, bei privaten Informationen und in Druckschriften wiederholt habe. Herr E. aus Trachenberg sagt z. B. in einem Bericht vom 3. IX. 1904:

„Um für die Folge bei dem Impfen grössere Verluste zu vermeiden, dürfte es sich empfehlen, die Impfung nur bei einer kleinen Anzahl von Kälbern auf einmal vorzunehmen. Wenn sich dann nach der Impfung zeigt, dass latente Kälberpneumonie vorhanden ist, müsste zur Vermeidung von Impfverlusten bei den Kälbern, die der Ansteckung verdächtig sind, die Impfung eingestellt werden.“

Vermuthlich hat der Bericht von Herrn E., welcher zu denjenigen Impfärzten gehört, die mein Jennerisirungsverfahren als Autodidacten ausüben, dem Breslauer Veterinärprofessor Herrn Dr. Casper Veranlassung gegeben zu seiner Angabe auf der Breslauer Naturforscherversammlung, dass die Impfung für gesunde Kälber nicht ungefährlich ist. Ich hoffe, dass Herr Casper, wenn er ausgedehntere Erfahrungen über meine Schutzimpfungstechnik besitzen wird, sich davon überzeugen wird, dass die früher von mir veröffentlichten Angaben der Herren Lorenz (Darmstadt), Ebeling (Mecklenburg-Strelitz), Strelinger (Sarvar), Rösler (Teschen) u. s. w., betreffend die Unschädlichkeit und Ungefährlichkeit des Impfaktes — bei sachgemässer Innehaltung meiner Vorschriften — keine Schönfärberei sind, sondern durchaus der Wirklichkeit entsprechen.

Dass die Durchseuchung einer Herde mit dem Kälberpneumonievirus als Contraindication gegen die Schutzimpfung anzusehen ist, lehren nun ganz besonders eindringlich folgende Stellen aus Berichten des Herrn Marks aus seinen Impfdistrikten in der Provinz Posen.

Am 3. II. 1904 zeigte mir Marks den Verlust von 3 Impflingen (unter 28 Stück) an, welche Husten und Athemnoth nach der Impfung bekamen und schliesslich nothgeschlachtet werden mussten, wobei nach Angabe des Besitzers Lunge und Leber Entzündungserscheinungen zeigten bei im Uebrigen normalem Befund. Von einem Thier verschaffte sich Marks Organtheile, und schickte Stücke davon an Prof. Wernicke (Posen), Prof. Ostertag (Berlin) und an mich nach Marburg. Hier kamen die Organstücke in einem Zustand an, der eine ätiologische Untersuchung illusorisch machte.

Marks hat gleich Anfangs die Verluste an Impflingen richtig inter-

pretirt, aber nach meiner Meinung aus seiner Interpretation nicht die richtigen Consequenzen für die Praxis gezogen. M. schreibt:

„Der Fall ist geeignet, die Landwirthe kopfscheu zu machen. Trotzdem setze ich die Impfungen fort. Ich halte diese Fälle für infectiöse Pneumonie der Kälber und nicht für Tuberculose. Neben dem schweren Entzündungszustande der Lungen bestand starke parenchymatöse Schwellung der Leber und der Milz. Die Kälber waren bei der Impfung *alle* anscheinend gesund. Es scheint hier ein ähnliches Bild sich zu zeigen, wie bei der Schweineseuche und Rothlaufimpfung, nämlich die Ueberführung der Seuche in eine schwere und akute Form ... Am 9. II. 04 habe ich noch in einer andern Heerde mit demselben Impfstoff aus derselben Flasche ohne Schaden geimpft.“

Diese Auffassung der Sachlage erwies sich in der Folge als unzweifelhaft richtig, da (laut Brief vom 4. III. 04) in derselben Heerde auch ein nicht geimpftes Kalb nothgeschlachtet werden musste und bei der Section den typischen Befund der infectiösen Pneumonie erkennen liess.

Man hätte nun erwarten sollen, dass in solchen Impfdistricten, in welchen die Impflinge durch die Kälberpneumonie bedroht und die Landwirthe geneigt sind, etwaige Todesfälle nicht der schon bestehenden Infectionskrankheit, sondern dem Impfact zuzuschreiben, das Impfgeschäft von Hern Marks suspendirt worden wäre, um nicht das noch neue und — wegen der absprechenden Berichte schlecht informirter Kritiker — vielfach mit Misstrauen aufgenommene Verfahren zu discreditiren. Statt dessen sagt M.:

„Ich bin nun ganz beruhigt und gehe an die folgenden 250 bis 300 Impfungen in der nächsten Woche heran“; und am 19. IV. 04 schreibt M.:

„Infectiöse Pneumonie habe ich durch die Impfungen an zwei Stellen aufgedeckt“

Im Gegensatz zu Herrn E. aus Trachenberg betrachtet demnach, wie es scheint, Marks die Durchseuchung mit infectiöser Pneumonie so wenig als Contraindication für die Schutzimpfung, dass sie ihm vielmehr zu einem Mittel für das Ausfindigmachen von Kälberpneumonie-Herden wird!

Den Sachverständigen wird ja die Belastung der Impfstastik mit Verlusten von Kälbern, die zur Zeit der Schutzimpfung sich im Incubationsstadium oder gar im Eruptionsstadium der infectiösen Pneumonie befinden, ebenso wenig kopfscheu machen, wie die Verluste von schutzgeimpften Kälbern an einer durch Strongylus micrurus verursachten Lungenerkrankung, über welche ich im 8. Heft meiner „Beiträge“ S. 99 berichtet habe, oder wie die durch Scharlach, Masern u. s. w. bedingten Sterbefälle bei Kindern, die vorher gegen die Pocken schutzgeimpft waren.

Dass man aber auf sachverständige und vorurtheilsfreie Urtheile nicht überall rechnen kann, dass vielmehr das „post hoc ergo propter hoc“ gerade auf medicinisch-therapeutischem Gebiet eine allbeliebte Schlussfolgerung ist, damit müssen wir nun einmal rechnen, und wo ich um Rath gefragt werde, warne ich immer davor, die Schutzimpfungen unter solchen Verhältnissen vorzunehmen, unter welchen Ver-

luste mit Wahrscheinlichkeit vorauszusehen sind. Unter allen Umständen aber muss ich die Verantwortung für die Vernachlässigung dieser selbstverständlichen Vorsicht meinerseits ablehnen und klar und deutlich zum Ausdruck bringen, dass die unglücklichen Zufälle, welche an einigen Orten der Provinz Posen und Schlesien die Landwirthe kopfscheu gemacht haben, nicht auf Rechnung meiner Impfmethode, sondern auf das Conto der Impfärzte zu setzen sind.

An sich sind ja auch solche Erfahrungen sehr lehrreich und ganz geeignet zu Publicationen, wie sie in der Berliner Thierärztlichen Wochenschrift durch Marks erfolgt und von Professor Dr. Klimmer referirend verwerthet sind. Sie können geradezu das wissenschaftliche Experiment im Laboratorium ersetzen, wenn man an ihre Analyse mit dem erforderlichen Sachverständniss herangeht.

Im Allgemeinen will ja aber ein Viehzüchter in der Praxis in erster Linie nicht wissenschaftliche Experimente machen, sondern möglichst gute Züchtungsergebnisse bei möglichst geringem Thierverlust erreichen.

Die Berichte des Herrn Marks bieten mir auch einen geeigneten Anhaltspunkt zur Besprechung einer anderen Contraindication, welche gegeben wird durch die so hochgradige Durchseuchung einer Viehheerde mit dem Perlsuchtvirus, dass die neugeborenen Kälber nicht bloss unfehlbar tuberculös inficirt werden, sondern auch schon im Alter bis zu drei Monaten tuberculöse Herderkrankungen haben und zum Theil vor Ablauf des ersten Lebensjahres an Tuberculose sterben.

Ich werde an anderer Stelle das reichhaltige Material, welches ich in Bezug auf dieses wichtige Vorkommniss gesammelt habe, ausführlich mittheilen. An dieser Stelle möchte ich bloss auf den Inhalt eines vom 17. IX. cr. datirten Briefes von Herrn Marks eingehen, aus welchem ich schliesse, dass es sich um eine stark durchseuchte Heerde von der oben beschriebenen Art auf dem Dominium Deutsch Presse im Kreis Schmiegel handelt. Marks schreibt über seine dortigen Erfahrungen u. a. Folgendes: „Nach der am 10. d. M. vorgenommenen zweiten Immunisirung sind bis zum 15. d. M. 4 Stück von 19 geimpften verendet und 3 sind nach dem Bericht der Gutsverwaltung Todescandidaten. Eine Section habe ich nicht machen können, hoffe aber in den nächsten Tagen den Bestand zu untersuchen. Fälle, wie der geschilderte, sind in drei Heerden vorgekommen, sonst geht meist von 20 geimpften Thieren eins ein. Soweit mir die Organe zugänglich gemacht wurden, handelte es sich stets um Tuberculose.“

Diese hier gemeldeten 4 Todesfälle sind höchstwahrscheinlich dieselben, welche in No. 49 der Berliner thierärztlichen Wochenschrift (1904) von Dr. Klimmer in folgendem Zusammenhang citirt werden. „In einem anderen Bestand von 17 Thieren trat bei 4 Kälbern nach den Angaben von Marks ausgesprochene Impftuberculose ein.“

Bei der Leichtfertigkeit, mit welcher Herr Klimmer seine Referate schreibt und kritische Urtheile daran knüpft, bin ich nicht sicher, ob für die gänzlich unbewiesene und sicherlich unwahre Behauptung, dass es sich in diesen 4 Fällen um Impftuberculose gehandelt hat — eine Behauptung, die übrigens in dem vorstehend citirten Brief vom 17.IX.1904 nicht enthalten ist — Herr Marks oder Herr Klimmer verantwortlich ist.

Nachtrag
zu S. 17 (Klimmer-Marks).

Auf S. 17 meines Beitrags zur Rindertuberkulose-Immunisirung im vorliegenden Heft habe ich es unentschieden gelassen, ob Herr Marks oder Herr Klimmer verantwortlich zu machen ist für die Behauptung, dass es sich bei den von Klimmer in No. 49 der Berliner thierärztlichen Wochenschrift citirten 4 Todesfällen um Impftuberkulose gehandelt habe.

Ich habe, um sicher zu gehen, dieserhalb Herrn Marks um eine Aufklärung gebeten und darauf folgende Antwort bekommen:

Posen, 21. 12. 04.

An das Behringwerk in Marburg.

Ueber die von mir an 1100 Kälbern gemachten Immunisirungen ist mein Urtheil auch heute noch dasselbe, wie ich es s. Zt. in der Berliner Thierärztlichen Wochenschrift gefällt habe. Litterarisch habe ich an anderer Stelle die Frage auch nicht behandelt. Interessant ist mir, dass ich tuberculöse Herderkrankungen nach den Imunisirungen bei gesunden Kälbern constatirt haben soll. Ich habe, trotz theilweise erheblicher Impfverluste, in keinem Fall tuberculöse Infectionen, die auf die Impfung zurückzuführen wären, feststellen können. In Folge dessen kann und habe ich wohl bei Gelegenheit von den Mängeln, die der Methode anhaften, gesprochen, nie aber Tuberkelbacillen in Form einer Impftuberculose dem Resultat meiner Immunisirungen imputirt. In jedem Fall ist die Impfung abzurathen bei Lungenaffectionen, insbesondere bei der sogenannten infectiösen Pneumonie der Kälber. Eine einwandfreie Aufschwemmung von Tuberkelbacillen herzustellen, ist mir bisher trotz aller Mühe nicht gelungen, ebenso kann man die Dosirung des Impfstoffes nicht einwandfrei herstellen, da noch während des Impfaktes die Tuberkelbacillen sich auf dem Spritzenkolben theilweise ablagern. Embolische Pneumonien sind sehr naheliegend und wohl auch einigemale vorgekommen. Vor ca. 10 Wochen habe ich in einem Bestand von 40 Kälbern 7 Verluste zu verzeichnen gehabt — Pneumonien, keine Tb.

Hochachtungsvoll

(gez.) Marks.

Ich glaubte nach diesem Briefe Herrn Klimmer die angeblichen Impftuberculosefälle zuschieben zu müssen, bin inzwischen aber darauf aufmerksam gemacht worden, dass Herr Marks in No. 24 der Berliner Thierärztlichen Wochenschrift thatsächlich hat drucken lassen: „Eine

ausgesprochene Impftuberculose stellte sich bei vier Kälbern in einem Bestande von 17 Thieren ein."

Ich muss es Herrn Marks überlassen, den Inhalt seiner brieflichen Mittheilung vom 21. December 1904 und den vorstehenden Satz seiner Druckschrift vom 9. Mai 1904 (l. c.) miteinander in Einklang zu bringen; von Herrn Klimmer aber darf ich wohl erwarten, dass er die irreführenden Mittheilungen des Herrn Marks fortan nicht mehr zur Grundlage für die Bemängelung meiner Impfmethode machen wird.

Was die von Herrn Marks in seinem Briefe vom 21. 12. 04 von Neuem betonte Schädigung der Impflinge durch unvermeidbare embolische Pneumonien angeht, so mag hier — ausser auf meine eigenen Auseinandersetzungen in der vorliegenden Arbeit — noch ganz besonders aufmerksam gemacht werden auf die soeben im 1. Heft des 9. Bandes der Johne'schen „Zeitschrift für Thiermedicin" erschienene, wichtige Arbeit des Obermedicinalrath Dr. Lorenz (Darmstadt): „Die Schutzimpfung des Rindviehs gegen Tuberculose nach v. Behring." Aus dieser Arbeit will ich zur Bestätigung der Unschädlichkeit meiner Impfmethode in den Händen sachverständiger Impfärzte folgende Stelle wörtlich citiren (l. c. S. 21 u. 22):

„Schon jetzt kann aus den gemachten Erfahrungen abgeleitet werden, dass es für spätere, in noch grösserem Umfange vorzunehmende Impfungen zweckmässig erscheint, dieselben besonders gewandten und eingeübten Thierärzten zu übertragen, denen dann auch gleich grössere Bezirke, etwa solche von mehreren Kreisen, zu überweisen wären.

In dem der nächsten Nummer dieser Zeitschrift vorbehaltenen Schluss des hier begonnenen vorläufigen Berichts über die im Grossherzogthum Hessen im Gange befindlichen Probeimpfungen soll eine genauere Mittheilung über die bis jetzt zur Ausführung gelangten Impfungen und über das Verhalten der Thiere nach denselben folgen. Einstweilen erwähne ich, dass bis Ende October 1904 im Grossherzogthum in 12 Kreisen, in 46 Orten und bei 210 Besitzern ungefähr 550 Thiere von unter 4 Monaten und 250 Thiere von über 4 Monaten der Impfung unterzogen worden sind und bereits beide Einspritzungen erhalten haben, dass ferner ungefähr 150 weitere Thiere erst eine Einspritzung erhielten. Es kann ferner die erfreuliche Thatsache mitgetheilt werden, dass bei den geimpften Thieren nirgends nachtheilige Folgen, welche mit der Impfung in Zusammenhang zu bringen wären, beobachtet worden sind, dass insbesondere nach keiner der die Zahl von 1700 überschreitenden Einspritzungen unangenehme Erscheinungen mit dauerndem Nachtheil eingetreten sind. Es ist allerdings in einzelnen Fällen beobachtet worden, dass Thiere direct nach der Einspritzung etwas taumelten und niederfielen. In allen derartigen Fällen aber hielt dieser Zustand nur kurze Zeit an und wurde zum Theil auf ein etwas zu starkes Zuschnüren des Halses zurückgeführt."

Wie leicht Herr Klimmer mit seinen Urtheilen fertig wird, das lehrt unter Anderem die Nebeneinanderstellung zweier Citate aus seinen diesjährigen Veröffentlichungen in der Berliner thierärztlichen Wochenschrift.

In No. 30 S. 52 kann man lesen:

„Nach den Mittheilungen Strelinger's haben also von 45 vor 12—16 Monaten immunisirten Thieren 9 bis 20 pCt. positiv auf Tuberculin reagirt. Sieht man auch von dem einen Rind, bei welchem schon zur Zeit der Erstimpfung die Reaction III notirt wurde, ab, so verbleiben von 44 noch 8 gleich 18 pCt. Von 23 Stück vor 6—8 Monaten immunisirten Rindern reagirten sogar 11 gleich 48 pCt. Insgesammt zeigten demnach von 67 nach v. Behring immunisirten Rindern 19 gleich 28 pCt. eine positive Tuberculinreaction. Es ist somit nach dem Stande unserer[1]) heutigen Wissenschaft mit einer an Gewissheit grenzenden Wahrscheinlichkeit anzunehmen, dass trotz erfolgter „Immunisirung" reichlich der vierte Theil von allen behandelten Thieren mit tuberculösen Processen behaftet sind. Diese Thatsache spricht eine so deutliche Sprache, dass ein weiterer Commentar überflüssig erscheint."

In No. 49 der Berliner thierärztlichen Wochenschrift S. 813, Spalte 2 steht dagegen zu lesen:

„Unterwarf man die mit dem v. Behring'schen Impfstoff vorbehandelten Kälber der Tuberculinprobe, so wurden nach den Angaben v. Behring's bisher sehr hohe Reactionswerthe erhalten; einmal reagirten von den geimpften Kälbern 18 bezw. 20 pCt., ein anderes Mal selbst 48 pCt. Früher war ich der Meinung, dass die reagirenden Thiere im landläufigen Sinne des Wortes tuberculös seien. Diese Schlussfolgerung basirte auf der Beobachtung, dass von mir mit dem Dresdener Impfstoff (Menschen-Tuberkelbacillen) vorbehandelte Kälber auf Tuberculoseinjectionen nicht reagirten. Inzwischen habe ich jedoch meine diesbezügliche Anschauung auf Grund eigener Laboratoriumsversuche geändert; ich halte infolgedessen meine oben ausgesprochene Meinung nicht mehr aufrecht. Ich bin vielmehr jetzt der Ansicht, dass ein sicheres Urtheil über bestehende tuberculöse Processe bei geimpften Thieren nur auf Grund des Sectionsbefundes möglich ist".

Herr Klimmer gehört zu denjenigen Thierärzten, welchen ich in Marburg Gelegenheit gegeben habe zur Erlernung der Impftechnik. Er hätte schon gelegentlich seines Marburger Aufenthaltes aus den Protokollen über meine Impflinge entnehmen können, dass eine zeitweise Ueberempfindlichkeit gegenüber dem Tuberculin eine direkte Folge der Schutzimpfung ist, ohne bedingt zu sein durch tuberculöse Herderkrankung. Zur Auffindung dieser Thatsache bedurfte es ebensowenig seiner eigenen Laboratoriumsversuche, wie zur Neu-Entdeckung eines besonderen Klimmer'schen Impfstoffs, den Klimmer, wie es scheint, der sächsischen Regierung als Ersatz für meinen Impfstoff empfohlen hat, obwohl er zugeben muss, dass er im Anschluss an die Injection meines Original-Impfstoffs niemals üble Folgen wahrgenommen hat.

---

1) Herr Klimmer hätte richtiger vom Stande „seiner" Wissenschaft gesprochen, die sich offenbar von „meiner" Wissenschaft wesentlich unterscheidet.

In den Veröffentlichungen Klimmer's habe ich nichts Stichhaltiges gefunden, was meine Behauptung von der Unschädlichkeit und dem Nutzen meiner Impfmethode auch nur im Geringsten erschüttern könnte. Wenn Herr Klimmer trotzdem es durchgesetzt hat, dass auf Königlich sächsischen Kammergütern nicht von meiner Methode, sondern von einer angeblich von Klimmer selbständig erfundenen Methode Gebrauch gemacht wird, so ist das zweifellos ein grosser persönlicher Erfolg — aber ein Erfolg, der nicht die Legitimität, und kaum die Legalität für sich hat. Solche illegitime Erfolge pflegen aber keine Dauererfolge zu sein!

Sachlich möchte ich zu dem Schlusssatz des zweiten Klimmer'schen Citats, betreffend den Werth von Sectionsbefunden für die Urtheilsbildung, noch hinzufügen, dass schnellfertige Kritiker nach meiner Erfahrung den Befund von tuberculösen Herderkrankungen bei schutzgeimpften Rindern mit „Impftuberculose-Befund“ zu verwechseln geneigt sind. Das ist ein logischer Fehler, dessen Vermeidung manchen angehenden Impfärzten kaum weniger schwer fällt, wie die Auseinanderhaltung von positiver Tuberculinreaction und Tuberculose.

V.

Wenn es sich darum handelt, zu entscheiden, ob ein Mittel therapeutisch brauchbar ist oder nicht, so kann nichts Anderes uns darüber belehren, als die Erfahrung.

Wie man therapeutische Erfahrungen im willkürlich angestellten Experiment in einwandsfreier Weise sammelt, will ich an dem berühmten Pasteur'schen Milzbrandexperiment aus dem Jahre 1881 demonstriren. Dann aber soll mir dieses Pasteur'sche Beispiel auch dazu dienen, um die Unzulänglichkeit des Laboratoriumsexperiments für den Beweis der praktischen Brauchbarkeit eines neuen Mittels klar vor Augen zu führen.

Nachdem Pasteur abgeschwächte Milzbrandculturen an Schafen zur Erzeugung eines Milzbrandschutzes geeignet gefunden und durch seine Mittheilungen darüber die Aufmerksamkeit hervorragender Vertreter der durch Schafmilzbrand geschädigten Landwirthschaft erregt hatte, wurde ihm am 28. April 1881 vom Bund der Landwirthe in Melun vorgeschlagen, in voller Oeffentlichkeit die Probe auf die Richtigkeit seiner Behauptungen zu machen. Pasteur ging auf diesen Vorschlag ein und entwarf ein Programm, wonach 50 gesunde Schafe durch einen unparteiischen Thierarzt nach seinen Angaben behandelt werden sollten.

Entsprechend diesem Programm wurden 50 Schafe auf einem Landgut in Pouilly-le-Fort gemeinsam untergebracht und der Beobachtung und Behandlung des Thierarztes Rossignol unterstellt, welchem Pasteur durch seine Assistenten Roux und Chamberland am 5. Mai drei Fläschchen zuschickte, in denen die beiden zur Schutzimpfung dienenden abgeschwächten Culturen, sowie die Cultur mit virulentem Milzbrand enthalten waren. Roux und Chamberland sollten die richtige Ausführung der Impfungen überwachen.

Beide waren des guten Ausganges des Experiments nicht so gewiss, wie Pasteur, und sie machten ihn auf das grosse Wagniss aufmerksam, welches, wenn es misslänge, die ganze Sache discreditiren müsste.

Pasteur verwies dem gegenüber auf die Laboratoriumsexperimente und sagte: „Was bei uns im Laboratorium an 14 Schafen gelungen ist, wird auch sicherlich an den 50 Schafen in Pouilly-le-Fort gelingen. Verwechseln Sie mir bloss nicht die Fläschchen.“

Am 5. Mai wurden von den 50 Schafen 25 Stück zum ersten Mal, am 17. Mai zum zweiten Male schutzgeimpft; am 31. Mai endlich erfolgte im Beisein Pasteur's und einer grossen Zahl von Landwirthen, Veterinärärzten und wissenschaftlichen Medicinern die Impfung aller 50 Schafe mit virulentem Milzbrand. Nur wenige unter den Zuschauern waren hoffnungsfreudig, viele skeptisch, die meisten im Voraus schadenfroh und überzeugt, dass die revolutionirenden therapeutischen Ideen Pasteur's in ihrer Nichtigkeit durch dieses Experiment zu Tage treten würden; „On allait donc, en finir d'un coup avec ces nouveautés compromettantes pour la médecine, et retrouver la sécurité dans les saines traditions et les pratiques anciennes, un moment ménacées!“ Das war die Durchschnittsstimmung namentlich unter den Medicinern! (Citirt nach Duclaux „Histoire d'un esprit.“ 1896.)

Für den 2. Juni hatte Pasteur die Conferenz angesetzt, in welcher über den Erfolg oder Misserfolg der Augenschein Auskunft geben sollte.

Am 1. Juni begannen, wie Roux berichtet (l. c. S. 361), auch in Pasteur Zweifel aufzusteigen, und er begann zu bedauern, dass er in so wagehalsiger Weise das öffentliche Urtheil provocirt hatte. Aber am Morgen des 2. Juni hatte er sein Vertrauen in die Zuverlässigkeit methodischen Experimentirens wiedergefunden, und sein Vertrauen hat ihn nicht getäuscht: Alle 25 vorbehandelten Schafe waren am Leben geblieben, alle 25 Controllschafe waren an typischem Milzbrand verendet.

Jetzt gab es nur noch eine Stimme; das war die Stimme des Enthusiasmus und uneingeschränkter Bewunderung: „Dans la foule qui se pressait ce jour-là à Pouilly-le-Fort, il n'y avait plus d'incrédules, mais seulement des admirateurs.“

In der That, welcher urtheilsfähige Mensch konnte jetzt noch zweifeln an der Beweiskraft dieses Pasteur'schen experimentum crucis für die Behauptung, dass man Schafe gegen Milzbrand immunisiren kann? Aber wenn Pasteur für die Versuchsbedingungen, unter welchen er in Pouilly-le-Fort experimentirte, die Schutzwirkung seines Milzbrandmittels unumstösslich bewiesen hatte, so war damit keineswegs der Beweis dafür erbracht, dass auch in der Praxis sein Mittel sich bewähren müsste.

Es ist allgemein bekannt, dass gerade umgekehrt R. Koch den experimentellen Beweis liefern zu können glaubte, dass die Pasteur'sche Behandlungsmethode von Schafen in der Praxis versagen müsste. Koch's Schlussfolgerung war folgende:

Obersatz: Der spontan auftretende Schafmilzbrand ist nicht ein Impfmilzbrand nach Art des von Pasteur in seinem therapeutischen Experiment erzeugten Impfmilzbrands, sondern ein Fütterungsmilzbrand.

Mittelsatz: Ich kann beweisen, dass beispielsweise der durch reichliche Sporenfütterung entstehende Milzbrand von Schafen durch die Pasteur'sche Vorbehandlung nicht verhütet wird.

Schlusssatz: Ergo ist das Pasteur'sche Verfahren nicht sicher und kann für die Praxis nicht empfohlen werden.

Pasteur sowohl wie Koch, beide hatten einwandsfrei experimentirt. Ob nun aber der spontan entstehende Milzbrand der Schafe der Pasteur'schen Impfung Trotz bieten würde, das liess sich weder auf Grund der Versuche in Pouilly-le-Fort bejahen, noch auf Grund der Fütterungsversuche Koch's im Berliner Reichsgesundheitsamt mit Sicherheit verneinen. Denn die natürliche Infection mit Milzbrand entsteht bei Schafen weder genau nach dem Pasteur'schen, noch genau nach dem Koch'schen Infectionsmodus. A priori war freilich die Annahme gerechtfertigt, dass der im Vergleich zur künstlichen Infection viel weniger gewaltsam bewirkte natürliche Infectionsvorgang leichter in seinen üblen Folgen aufzuhalten sein würde, als der Laboratoriumsmilzbrand, und Pasteur hatte nicht bloss das Recht, sondern hatte die Pflicht, in der Praxis die Brauchbarkeit seines Milzbrandmittels zu erproben. Man weiss jetzt, dass die von Pasteur ausgearbeitete Schutzimpfungsmethode zur Bekämpfung des epizootischen Schafmilzbrandes durchaus geeignet ist. Man weiss aber auch, dass die typisch mit dem premier und deuxième vaccin vorbehandelten Schafe, welche gegenüber den natürlichen Infectionen in der Regel einen ausreichenden Schutz geniessen, durchaus nicht jeder beliebigen Infection Widerstand leisten. Ich kenne Milzbrandvirus-Stämme von so hoher Virulenz, dass auch schon eine kleine Menge davon nach subcutaner Ueberimpfung den Milzbrandschutz der 2 mal vorgeimpften Schafe durchbricht; und durch abgeänderte Infektionsmethoden, durch verstärkte Dosirung, durch interkurrente anderweitige Infectionen, durch hygienisch-diätetische Beeinflussung (Durchnässung, Erkältung, besondere Fütterungsart) kann man sogar schon durch relativ wenig virulente Milzbrandstämme den Tod der Impflinge bewirken. Im ad hoc angestellten Experiment fand ich als ganz besonders die Milzbrandinfection verstärkenden Faktor die Gravidität.

Diese Erfahrungen, sowie ähnliche Beobachtungen, die man bezüglich der Insufficienz des Pockenschutzes bei menschlichen Individuen, bezüglich des Rothlaufschutzes der Schweine u. s. w. gemacht hat, wird man sich vor Augen halten müssen, um zu einer richtigen Urtheilsbildung zu kommen über die Grenzen der immunisirenden Leistungsfähigkeit meines zur Perlsuchtbekämpfung dienenden Jennerisirungsverfahrens.

Den Hinweis auf die epochemachenden Milzbrandexperimente Pasteur's erachte ich um so mehr für geboten, als gegenwärtig an verschiedenen Orten Nachprüfungen meiner Schutzimpfung durch hervorragende veterinärärztliche Autoritäten in ähnlicher Art vorgenommen werden, wie das vor 23 Jahren in Pouilly-le-Fort geschehen ist; so z. B. durch Prof. Hutyra in Prag im Auftrage der Ungarischen Regierung; in Frankreich durch Prof. Vallée, den Nachfolger Nocard's in der Direction der Ecole nationale vétérinaire zu Alfort bei Paris. Hier, wo die grossen Traditionen Pasteur's pietätvoll fortgepflanzt werden, das klassische experimentum crucis vom Jahre 1881 grade für meine Tuberculoseschutzimpfung wiederholt zu wissen, gereicht mir zu ganz besonderer Genugthuung.

Die Formulirung meiner Stellungnahme zu dem mit 60 Rindern (30 Impflingen und 30 Controllrindern) von Prof. Vallée am 10. December 1904 begonnenen Experiment dürfte auch für die von anderen veterinärärztlichen Sachverständigen ausgeführten oder noch auszuführen-

den Nachprüfungen von Interesse sein; das Wesentliche meiner Ausführungen soll deswegen in Folgendem wörtlich wiedergegeben werden.

„Es wird Ihnen bekannt sein, dass die Ungarische Regierung durch Professor Hutyra die Wirksamkeit meiner Immunisirungsmethode mit günstigem Ergebniss hat prüfen lassen. Die ungarischen Versuche sind von Hutyra im 9. Heft meiner „Beiträge zur experimentellen Therapie" veröffentlicht worden.

Sie werden meinen im vorliegenden Heft der Beiträge veröffentlichten Mittheilungen entnehmen können, dass ich das Problem der Rindertuberculosebekämpfung mit Hilfe meiner Schutzimpfung praktisch für gelöst ansehen darf, und ich stelle Ihnen zur Erwägung anheim, ob Sie den zweiten Theil Ihres Programms, nämlich die Prüfung von schutzgeimpften Rindern in Bezug auf ihr Verhalten in tuberculosedurchseuchten Stallungen, an solchen Rindern ausführen wollen, welche schon vor 2 Jahren schutzgeimpft worden sind und seitdem in solchen Stallungen gestanden haben, in welchem jedes nicht schutzgeimpfte Rind im Laufe der beiden letzten Jahre wegen fortgeschrittener Tuberculoseerkrankung ausrangirt werden musste.

Vollkommen einverstanden bin ich mit dem ersten Theil Ihres Programms, wonach schutzgeimpfte Rinder durch willkürliche Infection — zusammen mit Controlrindern — auf den Grad ihrer Immunität geprüft werden sollen, und was an mir liegt, bin ich mit grösster Freude bereit, dieses Experimentum crucis mit allen mir zu Gebote stehenden Mitteln zu unterstützen.

Aus der Hutyra'schen Publikation ist zu erkennen, dass meine experimentellen Feststellungen (welche im 5., 6., 7. u. 8. Heft der Beiträge protokollarisch mitgetheilt worden sind, und welche besagen, dass auch bei der Rindertuberculose Immunitätsgrade von verschiedener Höhe zu unterscheiden sind) sorgfältig beachtet werden müssen, wenn man den Erfolg der Schutzimpfungen richtig beurtheilen will.

Ich besitze gegenwärtig noch 4 Stück 2 Jahre alte Rinder, die intravenöse Infectionen mit 0,01 g Tb. 18, wonach jedes nicht schutzgeimpfte Rind in spätestens 8 Wochen an Tuberculose zu Grunde geht, ohne Schaden und ohne tuberculöse Herderkrankung vertragen.

Diese Rinder biete ich Ihnen an, wenn Sie sofort die Leistungsfähigkeit meiner Methode einer Commission von Sachverständigen demonstriren wollen. Sie können selbst darüber entscheiden, ob die commissionelle Prüfung in Alfort, oder in Marburg oder an einem anderen von Ihnen zu bestimmenden Ort geschehen soll.

Dass daneben das Experiment, in welchem Sie selbst die typische Schutzimpfung an einer grösseren Zahl von Kälbern ausführen, genau nach Ihrem Vorschlage gleichfalls consequent zu Ende geführt wird, wünsche ich sehr. Darüber vergeht aber lange Zeit, und nach der Zweitimpfung darf man dann nicht gleich die für Controllrinder schnell tödtliche Infectionsdosis zur Feststellung der Immunität wählen, sondern man muss dann erst noch eine mässig starke Infection mit Rindertuberculosevirus einschieben."

2. XII. 04. E. v. Behring.



II.

Ultramikroskopische Proteïn-Untersuchungen.

Von

Dr. E. v. Behring.

I.

Im 7. Heft meiner „Beiträge“ S. 16 habe ich in Aussicht gestellt, dass für den Nachweis von Harn-Proteïnen dem mikroskopischen Ultra-Apparat eine ähnliche Bedeutung in Zukunft zufallen könnte, wie sie der Polarisations-Apparat für den Nachweis von Harnzucker besitzt. Inzwischen habe ich mit meinen Marburger Mitarbeitern (Siebert, Römer, Much, Ziegenbein) die vergleichenden Proteïnstudien — unter Anwendung der bekannten physikalisch-chemischen Methoden einerseits, der ultramikroskopischen Methode andererseits — unablässig fortgesetzt, und wir sind dabei zu solchen Ergebnissen gelangt, welche nach meinem Urtheil einwandsfrei beweisen, dass wir im ultramikroskopischen Apparat zum Nachweis von Proteïnkörpern ein Reagens besitzen, welches so empfindlich ist, wie kein anderes unter den bis jetzt von der Physik und Chemie dargebotenen Reagentien.

Freilich kann auch das Ultramikroskop in gewissen Fällen noch übertroffen werden von der Proteïn-Empfindlichkeit des lebenden Thierkörpers, dann nämlich, wenn es sich um den Nachweis von solchen Eiweisskörpern handelt, die einen sehr hohen toxischen oder antitoxischen Werth besitzen. Im ersteren Fall dient uns der Thierkörper unmittelbar als Reagens auf Proteïnsubstanz; im zweiten Fall ist unmittelbar das toxische Proteïn ein Reagens auf antitoxisches Eiweiss und der Thierkörper vermittelt nur die Wahrnehmung der Reaction zwischen toxischem und antitoxischem Proteïn, insofern als durch das Ausbleiben der Giftwirkung in Toxin-Antitoxin-Gemischen die Existenz des Antitoxins angezeigt und quantitativ berechnet werden kann.

Wenn wir es beispielsweise zu thun haben mit dem Tetanusgift und mit dem Tetanusantitoxin, so verräth uns der Thierkörper die Existenz von toxischer und antitoxischer Substanz nicht bloss qualitativ, sondern auch quantitativ, wie man aus dem in dieser Arbeit mitgeteilten Römer'schen Versuch entnehmen kann.

Es ist leicht einzusehen, dass das Thierexperiment nur in ganz be-

stimmten Fällen als Mittel zur Erkennung von Proteïnsubstanz zu verwerthen ist. Im Gegensatz dazu vermag der mikroskopische Ultraapparat uns zur Wahrnehmung aller Proteïnkörper zu verhelfen, welche in die Reihe der Albumine, Globuline, Caseine, Mucine, Albuminate und Albumosen gehören.

Die Frage, ob und inwieweit mit dem qualitativen Nachweis dieser Proteïnkörper auch eine quantitative Bestimmung verbunden werden kann, wird in einer besonderen Arbeit später mitgetheilt werden.

II.

Im 5. Heft meiner Beiträge S. 15, wo von dem Verhalten einiger Tuberculosegiftpräparate in Dialyseversuchen die Rede ist, habe ich mitgetheilt, dass in meinem Institut zur Prüfung der Leistungsfähigkeit der verschiedenen Dialysatoren vergleichende Untersuchungen angestellt worden sind, in welchen gefunden wurde, dass durch Pergamentfaltenfilter in 24 Stunden von 5 g Albumosen 0,75 g, also 15 pCt., von 5 g Amphopepton 1 g = 20 pCt. diffundiren. Eine Schleicher-Schüll'sche Diffusionshülse liess in 24 Stunden von 5 g Albumosen 0,6 g = 12 pCt. und von 5 g Amphopepton 1,0 g = 20 pCt. dialysiren.

Die Albumosen sind Proteïne, welche schwerer durch die Membran von Dialysatoren durchgehen, wie Peptone. Ihre Diffusionsfähigkeit ist immerhin relativ klein, und es lag nahe, zu untersuchen, wie sich wohl die genuinen Blut-Proteïne (Albumin und Globulin) in Dialyseversuchen verhalten.

Setzt man Blut-Albumin [d. h. den Eiweissstoff des Blutes, welcher mit dem Vogeleier-Eiweiss, also mit dem Eiweiss im ursprünglichen Sinne des Wortes, grosse Aehnlichkeit hat, und welches bekanntlich von den den Kaseïnen näher stehenden Blutglobulinen getrennt gewonnen werden kann durch Abfiltriren einer übersättigten Magnesiumsulfat-Blutserummischung; unter Zuhilfenahme von einigen Kunstgriffen auch durch Thonfiltration] der Dialyse aus, indem man es in Pergamenthülsen oder in Schleicher-Schüll'sche Hülsen bringt und diese in Kühne'schen Glasgefässen gegen fliessendes Leitungswasser dialysiren lässt, dann geht innerhalb von 24 Stunden so wenig Eiweisssubstanz durch die dialysirende Membran, dass der Verlust an Trockensubstanz in der Hülse nur gering ist. In früherer Zeit waren wir geneigt, den thatsächlich festzustellenden Gewichtsverlust auf Salze und andere additionelle Körper in der Eiweisslösung oder auf mangelhafte Beschaffenheit der Hülsen zurückzuführen.

Aber die Beobachtung, dass Albumosen auch solche Hülsen, die vorher auf tadellose Funktion noch besonders geprüft waren, in gar nicht geringer Menge passiren, musste Zweifel erwecken an der Richtigkeit dieser Interpretation. Ich habe deswegen im Laufe der Zeit die allerverschiedensten Methoden angewendet, um mich darüber zu vergewissern, ob principiell der Satz Giltigkeit hat:

„Genuines Bluteiweiss (Albumin) geht durch dialysirende Membranen nicht hindurch“

oder der Satz:

„Genuines Bluteiweiss geht hindurch durch dialysirende Membranen von der Art, wie man sie gewöhnlich zur Eiweissdialyse verwendet.“

Bei derjenigen Versuchsanordnung, bei welcher man wässerige Bluteiweisslösung gegen stehendes Wasser dialysirt, statt gegen strömendes, kann man nach 2 bis 3 Tage lang fortgesetzter Dialyse in der eingeengten Aussenflüssigkeit Proteïn-Fällung bekommen durch die bekannten Eiweiss fällenden Mittel. Aber dieses positive Resultat ist nicht ganz constant, und mancherlei Einwände lassen sich auch sonst noch gegen seine volle Beweiskraft anführen.

Mit grösserer Sicherheit lässt sich der Durchtritt von Bluteiweiss demonstriren, wenn unter Druck dialysirt wird bei einer Versuchsanordnung, welche van Calcar angegeben hat.

Römer hat Blutserum auf beiderlei Art dialysirt; für die im Folgenden zu beschreibenden Versuche mit Tetanusheilserum konnte er jedoch auf die Dialyse unter Druck verzichten, da auch ohnedies eine sicher nachweisbare Menge von antitoxischem Eiweiss durch die Membran nach 24 bis 72 Stunden hindurchging. Freilich ist dazu die biologische Methode zur Eiweissbestimmung benutzt worden, indem nämlich die auf Eiweiss zu untersuchende Aussenflüssigkeit mit Tetanusgift gemischt und Mäusen eingespritzt wurde, wonach dann zunächst der antitoxische Werth festgestellt und aus diesem hinterher der dialysirte Bruchtheil vom Eiweiss berechnet wurde, wie folgt:

In einem bestimmten Fall wurden 50 ccm Tetanusheilserum successive im Laufe von 3 Tagen gegen 2,4 Liter Wasser dialysirt. Der ursprüngliche Antitoxinwerth des dialysirten Serums betrug $50 \times 2^1/_2 \times 40\,000\,000$ — Ms = 5 Milliarden — Ms = 125 Antitoxin-Einheiten (A-E).

Nach 3 Tagen betrug der Gesammtgehalt der 2,4 Liter Aussenflüssigkeit 6 A-E. = 240 Millionen — Ms = $^6/_{125}$ der Gesammtmenge des antitoxischen Eiweiss. Da nun das Serum ursprünglich 7 pCt. Eiweisssubstanz enthielt, im Ganzen also $50 \times 0{,}07$ g = 3,5 g, so haben wir den aus dem Dialysator in die Aussenflüssigkeit übergegangenen Eiweissantheil auf $\frac{3{,}5 \times 6}{125} = 0{,}172$ g berechnet (= 3,2 pCt. der Gesammtmenge).

Daraus lässt sich dann weiter berechnen, dass der Eiweissgehalt von 1 ccm des Dialysats $= \frac{0{,}172}{2400} =$ ca. 0,000 072 g beträgt.

Protokollarisch hat Herr Dr. Römer den eben resümirten Versuch nachstehend wiedergegeben:

Die Antitoxinprüfung des am 25./XI. 04 vom Pferd Lotte gewonnenen Blutserums hatte folgendes Ergebniss:

Auf 2 fach = L—
„ $2^1/_2$ „ = † nach $3^1/_2$ Tagen

50 ccm dieses Tetanusserums werden in Schleicher-Schüll'scher Hülse 3 Tage lang gegen täglich 2 mal gewechseltes destillirtes Wasser mit 0,2 pCt. Carbolgehalt dialysirt. Die letzte Aussenflüssigkeit zeigte beim Zusatz von 1 proc. Silbernitrat keine Trübung mehr, war also als salzfrei bezw. sehr salzarm anzusehen. Sämmtliche Aussenflüssigkeiten (insgesammt 2400 ccm) wurden vereinigt und dann auf Tetanus-Antitoxingehalt geprüft:

Auf 1/1000 fach = glatt (Controlthier todt nach 26 Stunden).
„ 1/500 „ = L —
„ 1/400 „ = † nach 4 Tagen.
„ 1/300 „ = † nach 36 Stunden.

Die Prüfung der Innenflüssigkeit ergab:

Auf 2fach = † nach $3^1/_2$ Tagen.

Die Aussenflüssigkeit zeigte beim Zusatz weniger Tropfen einer p. Nitrophenollösung 1 : 1000 deutliche Gelbfärbung, war also alkalisch. Nach Neutralisiren dieser Lösung durch tropfenweisen Zusatz von 1/20 Normal-Essigsäure (controlirt durch das Verschwinden der Gelbfärbung) und darauffolgendes Aufkochen blieb eine absolut klare Lösung, auch bei weiterem vorsichtigem Säurezusatz zeigte sich keine Spur von Opalescenz. Biuret-Reaction negativ.

III.

Obwohl nun für mich das positive Ergebniss dieses Römer'schen Versuches vollkommen beweiskräftig für die Dialysirbarkeit von genuinem Bluteiweiss ist, so könnte doch jemand, der an meine Lehre von dem untrennbaren Gebundensein der antitoxischen Function an genuines Bluteiweiss nicht glaubt, grade im Gegentheil den Schluss ziehen, dass das Tetanus-Antitoxin unmöglich ein Eiweiskörper sein könne, da es ja aus dem Dialysator in die Aussenflüssigkeit übergehe, in welcher genuine Eiweisskörper chemisch nicht nachgewiesen werden konnten.

Man wird ohne Weiteres begreifen, dass ich mit grosser Spannung der entscheidenden Antwort entgegensah, welche der Ultraapparat auf die Frage, ob in der antitoxischen Aussenflüssigkeit sichtbare Theilchen, die man mit Proteïntheilchen identificiren kann, vorhanden sind oder nicht, und ob bei bejahender Antwort die Zahl der ultramikroskopisch nachweisbaren Theilchen in verschiedenen Dialysaten eines und desselben Tetanusheilserums mit dem Grad der antitoxischen Leistungsfähigkeit zunimmt und abnimmt.

Das erste Ergebniss der ultramikroskopischen Untersuchung einer frisch gewonnenen antitoxischen Aussenflüssigkeit hätte leicht zu dem Fehlschluss führen können, dass kein Eiweiss durch dialysirende Membranen hindurchgeht, denn thatsächlich enthält das frische Dialysat keine sichtbaren Eiweisstheilchen. Die Gefahr eines solchen Fehlschlusses konnte ich aber leicht vermeiden, da mir durch anderweitige Untersuchungen schon bekannt war, dass Lösungen von genuinem Blutalbumin, solange als das Blutalbumin nicht in Globuline oder Albuminate umgewandelt ist, niemals sichtbare Theilchen enthalten, dass man aber sofort in jeder Albuminlösung Theilchen ultramikroskopisch sichtbar machen kann, wenn man das Albumin durch die bekannten Methoden in Albuminat überführt und die Albuminatlösung durch Kohlensäureeinleitung (oder durch Essigsäure) bezw. durch kohlensaures Natron gegen Paranitrophenollösung (1 : 10000) genau neutral macht.

Unter Zuhilfenahme des Kunstgriffs der Umwandlung von Albumin in Albuminat durch Aufkochen der dialysirten Aussenflüssigkeit, welche hinterher (mit Hilfe des Paranitrophenols als Indicator) durch Kohlensäure oder Essigsäure genau neutralisirt wird, kann man nun einwandsfrei zeigen, dass jede Aussenflüssigkeit, welche antitoxisch wirksam ist, Blutalbumin enthält, und dass die Zahl der ultramikroskopisch sichtbar gemachten Theilchen Rückschlüsse zulässt auf die antitoxische Eiweissmenge.

Die ultramikroskopische Auszählung des Serumdialysates in dem

oben berichteten Römer'schen Versuch hat ergeben, dass man auch dann noch im Dialysat die Eiweissexistenz ultramikroskopisch nachweisen kann, wenn der Eiweissgehalt in 1 ccm Flüssigkeit nicht mehr beträgt als den zehnmillionensten Theil eines Gramms.

Im vorliegenden Fall erfolgte die Sichtbarmachung von Theilchen durch Aufkochung des neutralisirten Dialysats. Für spätere quantitative Bestimmungen wird sich jedoch voraussichtlich mehr empfehlen die Eintragung der auf Eiweissgehalt zu untersuchenden Flüssigkeit in salzhaltigen Alkohol, vorausgesetzt, dass man sich darüber vergewissert hat, dass in der Flüssigkeit keine anderen Körper gelöst sind, die im salzhaltigen Alkohol gleichfalls unlöslich werden.

Die Herren Much, Römer und Siebert werden in einer besonderen Arbeit berichten über die Sichtbarmachung von Proteinsubstanzen, Zuckerarten, Glukosiden, Fetten, anorganischen Verbindungen im mikroskopischen Ultra-Apparat.

IV.

Ich habe im Vorstehenden geflissentlich die Worte „Eiweiss-Molekül" und „Proteïn-Molekül", welche Worte in früheren Druckschriften aus meinem Institut auf die ultramikroskopisch sichtbaren Theilchen angewendet worden sind, vermieden.

In der That haben mich die fortgesetzten ultramikroskopischen Studien gelehrt, dass Leonor Michaelis bis zu einem gewissen Grade Recht hat, wenn er in No. 42 der Deutschen medicinischen Wochenschrift, Jahrgang 1904, sagt, dass keine Rede davon sein kann, dass die ultramikroskopisch erkennbaren Körnchen Moleküle seien.

Auch mit folgenden Ausführungen trifft Michaelis im Wesentlichen das Richtige:

„Die gleiche Eiweissverdünnung zeigt, je nachdem sie mit destillirtem Wasser oder mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellt ist, eine sehr verschiedene Anzahl von Körnchen in der Raumeinheit. Von einer quantitativen Eiweissbestimmung durch Auszählen der Körnchen kann daher keine Rede sein. Das kommt daher, dass die Globuline durch destillirtes Wasser ausfallen, und als Vorstufe dieser Ausflockung erscheint ultramikroskopisch die Vermehrung der Körnchen.

Eine Lösung von Serumglobulin zeigt erheblich viel mehr Körnchen als eine solche von Albumin. Ferner entsteht selbst in einer Albuminlösung, welche bis fast zur Körnchenfreiheit verdünnt ist, durch Aufkochen eine neue Serie von Körnchen (was Raehlmann schon beschreibt), ein Beweis, dass die Bildung der ultramikroskopischen Körnchen nichts weiter ist, als eine Vorstufe der Flockung, eine Zusammenballung der Moleküle zu grösseren Complexen, welche zunächst schon schweben und erst bei eventueller weiterer Zusammenballung einen Niederschlag hervorrufen."

Durch die Erkenntniss der Bedingungen, von welchen es abhängt, ob man in Bluteiweisslösungen Körnchen ultramikroskopisch differenciren kann oder nicht, insbesondere durch die Erkenntniss, dass Lösungen von genuinem Albumin zwar keine wahrnehmbaren Körnchen enthalten,

aber leicht so beeinflusst werden können, dass Körnchen sichtbar werden, wird es ermöglicht, zunächst qualitativ, dann aber auch quantitativ den Proteïngehalt sehr verdünnter Eiweisslösungen zu bestimmen, sodass ich nach dieser Richtung mich den Michaelis'schen Ausführungen nicht anschliessen kann.

Ob wir die ultramikroskopisch sichtbaren Körnchen als Moleküle bezeichnen dürfen oder nicht, wird davon abhängen, ob man der Meinung ist, dass chemische Verbindungen nur dann diesen Namen verdienen, wenn sie niemals eine grössere Masse ausmachen, als ihnen nach ihrer einfachsten chemischen Formel zukommt. In diesem Sinne darf in der That der Ausdruck „Molekül" auf die ultramikroskopischen Körnchen nicht angewendet werden. Wer jedoch beispielsweise die Redewendung „Der Formaldehyd ist imstande, durch Polymerisation sein Molekül zu vergrössern" logisch nicht beanstandet, der kann ohne Schaden auch die ultramikroskopisch differencirbaren Körnchen als Moleküle oder Massentheilchen bezeichnen.

V.

Seit dem Jahre 1895 beschäftigen sich physiologische Chemiker mit dem Studium der sogenannten „Plasteinbildung" in concentrirter Albumosenlösung unter dem Einfluss von Pepsin, Trypsin und Papayotin: seitdem nämlich Okouneff Flocken- oder Gallertenbildung durch den Fermentzusatz in concentrirten Lösungen der Spaltungsproducte von Eiweisskörpern beobachtet hat.

Im September-Heft von Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie (S. 305 ff.) wird nun von Herzog die Viscositätszunahme einer Synthese der Spaltproducte zu complicirten Körpern im Sinne einer Reversion zugeschrieben.

Unsere eigenen Untersuchungen sprechen dafür, dass die Viskositätszunahme als Kriterium für eine Synthese im Sinne Herzog's nicht zu verwerthen ist.

Mit Hilfe eines Viskositätsmessers kann man sich nämlich leicht davon überzeugen, dass Albuminlösungen durch die Umwandlung in Globulin Albuminate und Albumosen[1]) eine Zunahme der Viskosität erfahren, falls die Untersuchung bei annähernd neutraler Reaction erfolgt.

1) Albumin und Globulin lassen bei der chemischen und der ultramikroskopischen Untersuchung, sowie auch bei der Viskositätsbestimmung wesentliche Unterschiede erkennen.

Nach einer in Hofmeister's Beiträgen (1904, Bd. IV) vor Kurzem erschienenen Arbeit von Leopold Moll enthalten sowohl Albumin wie Globulin den Schwefel in cystinähnlicher Form, aber Globulin ist stets schwefelärmer wie Albumin, was wohl zuerst von Mörner (in Stockholm) gezeigt worden ist.

Moll giebt an, dass man durch einstündiges Erhitzen auf 56° das Albumin in Globulin verwandeln könne, während beim Erhitzen auf 60° schon die Umwandlung in Alkali-Albuminat bewirkt wird.

Albumose (Atmidalbumose) lässt sich aus Albumin darstellen durch Erhitzen unter starkem Druck, sodass die Temperatur bis auf 150° steigt.

Bei der Ausflockung von Proteïnlösungen müssen verschiedene Stadien unterschieden werden. Fallen die im Beginn der Ausflockung ultramikroskopisch sichtbar werdenden Körnchen nach immer weiter fortschreitender Grössenzunahme schliesslich aus der Flüssigkeit aus, dann wird die Zahl der sichtbar zu machenden Körnchen naturgemäss

Ob es sich bei der Ausflockung (Gerinnung, Fällung, Agglutination) ausschliesslich um ein physikalisches Phänomen — z. B. um eine Aenderung des Aggregatzustandes — handelt, oder ob gleichzeitig eine chemische Veränderung damit einhergeht, darüber kann uns weder das Ultramikroskop noch der Viskositätsmesser Auskunft geben. Dagegen ist der Thierversuch im Stande, uns in manchen Fällen werthvolle Aufschlüsse zu geben.

Untersucht man nämlich globulinfreie antitoxische Albuminlösung, dann sieht man ihren antitoxischen Werth umsomehr abnehmen, je weiter die Umwandlung zu Albuminat und Albumose vorschreitet und je mehr die Viskosität vermehrt wird. Kaseïn und Mucin haben wohl die stärkste Viskosität unter den Proteïnsubstanzen. Dem entspricht die Thatsache, dass die in der antitoxischen Wirkung erkennbare specifische Eiweissfunction dem Kaseïn und Mucin vollkommen fehlt und in den Albuminaten und Globulinen abgeschwächt erscheint.

Wenn mehrere Forscher aus dem serumtherapeutischen Institut des Professors Paltauf in Wien die Meinung vertreten, dass im antitoxischen Pferdeserum grade dem Albumin, also derjenigen Substanz, welche nach meinen Untersuchungen die antitoxische Wirkung am wenigsten abgeschwächt besitzt, die antitoxische Function fehlt, so sind sie einer Täuschung zum Opfer gefallen.

Seng, Freund, Sternberg u. A. haben nämlich die Schlossmann'sche Kali-Alaun-Methode der Trennung des Milchkaseïns von dem Bluteiweiss der Milch auf Blutserum angewendet und im Filtrat angeblich Serumglobulin gefunden, welches seinerseits die gesammte antitoxisch wirksame Substanz enthalten soll. In Wirklichkeit geht aber bei der Schlossmann'schen Methode zuerst immer das Albumin durch das Filter hindurch.

Filtrationsfähigkeit, Dialysirbarkeit und osmotischer Druck einerseits, Fällbarkeit, Viskosität und ultramikroskopische Sichtbarkeit andererseits sind nämlich nahe verwandte Functionen der gelösten Proteïne, und ich musste deswegen schon a priori an der Angabe, dass auf dem Filter antitoxinfreies Albumin zurückbleibe, während antitoxisches Globulin im Filtrat erscheine, Zweifel hegen.

Das Experiment hat diesen Zweifel nicht bloss als berechtigt erwiesen, sondern auch verständlich gemacht, wie es gekommen sein mag, dass die Schlossmann'sche Methode im Paltauf'schen Institut scheinbar solche Trennungsergebnisse zu Tage gefördert hat, welche geradezu entgegengesetzt sind den bei der Milchuntersuchung festzustellenden Verhältnissen.

Ich habe in Gemeinschaft mit Much gefunden, dass aus Blutserum, welches mit Kali-Alaun gefällt wird, zuerst Kali-

---

kleiner werden müssen, als vor der makroskopisch erkennbaren Ausfällung. Andererseits ist in Albuminatlösungen die Zahl der sichtbaren Theilchen um so kleiner, je vollkommener die durch Alkalien oder Säuren bewirkte Auflösung ist. Eine der ultramikroskopischen Aufgaben, mit welchen wir jetzt beschäftigt sind, besteht nun in der Ausarbeitung einer Methode zur Bestimmung der grösstmöglichen Zahl von sichtbar zu machenden Theilchen in einer gegebenen Eiweisslösung; die bisherigen Ergebnisse berechtigen zu der Hoffnung, dass beispielsweise der Gehalt einer Milch an Albumin mit annähernder Genauigkeit auf ultramikroskopischem Wege wird bestimmt werden können.

Alaun-haltiges Proteïn abfiltrirt wird, welches frei ist von ultramikroskopisch sichtbaren Körperchen, und welches bloss die bekannten Albuminreactionen, aber keine Spur von Globulinreaction giebt.

Versuchten wir jedoch durch Dialyse das Filtrat salzfrei zu machen, so erfolgte zuweilen eine Umwandlung des Albumins in Globulin bezw. in Albuminat. Albuminat giebt ganz ähnliche Reactionen, wie die Globuline, die ich übrigens als Uebergangsstufen vom Albumin züm Albuminat betrachte, derart, dass das sogenannte Pseudoglobulin dem Albumin, das Euglobulin dem Albuminat näher steht.

Die vergleichenden Protein-Untersuchungen in meinem Institut haben auch auf dem Gebiet der Bakterientoxine zu interessanten Ergebnissen geführt, von welchen ich hier nur kurz hinweisen will auf eine sehr grosse Versuchsreihe, welche Römer angestellt hat, um zu erfahren, ob die Angabe van Calcar's richtig ist, dass man durch eine unter Druck ausgeführte Dialyse die Existenz von Ehrlich'schen Toxonen beweisen kann.

Veranlassung zu dieser Versuchsreihe gab die unwahrscheinliche Mittheilung van Calcar's, dass eine dialysirte Flüssigkeit, von welcher 0,1 ccm ein Meerschweinchen nach 5 Tagen tödtete, in der 10 mal grösseren Quantität den Tod eines anderen Meerschweinchens auch erst nach 5 Tagen bewirkt haben sollte, während nach meinen Erfahrungen das 10fache der tödtlichen Minimaldosis von einem beliebigen Diphtheriegift schon spätestens nach 30 Stunden typischen Diphtherietod bewirken muss.

van Calcar hat ausserdem es unterlassen, in solchen Flüssigkeiten, deren Toxongehalt er durch die lähmungerregende Wirkung angeblich festgestellt hat, durch Vergrösserung der Dosis zu erforschen, ob solche Flüssigkeiten nicht auch typische Toxinwirkung besitzen, was um so nothwendiger gewesen wäre, als aus meinem Institut schon vor längerer Zeit mitgetheilt worden ist, dass jedes beliebige Diphtheriegift durch einen gewissen Bruchtheil der tödtlichen Minimaldosis bei Meerschweinchen, Pferden und anderen Thieren partielle Lähmungen hervorzurufen vermag.

Römer's Nachprüfung schliesst denn auch in der That jeden Zweifel daran aus, dass van Calcar Versuchsfehlern zum Opfer gefallen sein muss. Wahrscheinlich hat er seine Dialyseversuche nicht aseptisch durchgeführt.

III.

Aus dem Marburger Behringwerk.

Experimentelle Beiträge zu einer Adsorptionstheorie der Toxinneutralisirung und verwandter Vorgänge.

Von

Wilhelm Biltz, H. Much und **C. Siebert.**

Ueber die Natur der Vorgänge bei der Entgiftung toxischer Lösungen durch Antitoxine herrschen zur Zeit vornehmlich drei verschiedene Anschauungen. Ehrlich substantiirt die von toxischen Lösungen ausgehenden Wirkungen als chemische Verbindungen, welche durch die ebenfalls als chemische Individuen aufgefassten Antikörper infolge der zwischen ihnen bestehenden starken chemischen Affinität gebunden werden. Diese Anschauung erfordert, um den Thatsachen gerecht werden zu können, bekanntlich die Annahme einer grossen Anzahl verschiedener Giftarten.

Im Gegensatz hierzu sucht Arrhenius die fraglichen Neutralisirungserscheinungen als Dissociationsgleichgewichte zwischen einheitlichen, aber schwach aviden Körpern zu interpretiren.

Nach einer dritten Anschauung wird das Gift nicht durch chemische Bindung mit einem Gegengift, sondern dadurch unschädlich gemacht, dass der Giftkörper durch Adsorption an den Antikörper gebunden und in diesem Zustande schneller als unter normalen Bedingungen zerstört wird. Die Hypothese ist neuerdings durch den einen der Verfasser dieser Arbeit verfochten worden.[1]) Zur Ausführung der nachstehenden Versuche, welche durch die genannte Hypothese veranlasst wurden, haben wir uns vereinigt.

1) Wilhelm Biltz, Nachrichten d. K. Ges. d. Wiss. zu Göttingen. Math. physik. Kl. 1904. Heft 1; XI. Hauptvers. d. deutschen Bunsengesellschaft f. angew. phys. Chem. 1904, vergl. Z. f. Electrochem. 10. 668; Ber. d. d. chem. Ges. 37, 3138 (1904); Z. f. phys. Chem. 48, 615 (1904). Historisch sei Folgendes bemerkt: Der erste, welcher eingehender die Frage erörterte, inwieweit serumtherapeutische Reactionen als Bildung von „Verbindungen in variabeln Verhältnissen" angesehen werden können, war unseres Wissens Bordet; er verglich diese Vorgänge mit Ausfärbungen. Ann. de l'institut Pasteur 1899, 225; 1900, 267; 1903, 161. Dass zwischen Immunisirungs- und ähnlichen Erscheinungen einerseits, Adsorptionserscheinungen bei anorganischen Colloiden anderseits weitgehende Analogien bestehen, erkannten und bestätigten zuerst Landsteiner (Landsteiner und Jagić, Münch. med. Wochenschrift 1903. No. 18, 1904. No. 27; Wiener klin. Wochenschrift 1904 No. 3); ferner Zangger (Centralbl. f. Bacteriologie 34, 5. 428. 1903; Correspondenzbl. für Schweizer Aerzte 1904. No. 3). Ueber Agglutinationsvorgänge vergl. besonders M. Neisser, Friedeman und Bechhold, Vers. deutscher Naturf. u. Aerzte. Kassel 1903; Münch. med. Wochenschrift 1903 No. 11; 1904 No. 19; Z. f. phys. Chem. 48, 385.

Adsorptionserscheinungen[1]) sind in der Natur ausserordentlich verbreitet; sie characterisiren sich als Vorgänge, bei welchen eine Bindung zweier Stoffe eintritt, welche chemisch nur in geringem Maasse oder unter den gegebenen Bedingungen überhaupt nicht zu reagiren vermögen. Das trivialste Beispiel dieser Art ist die Einwirkung von Thierkohle auf Farbstoffe. Im Allgemeinen neigen zwei Stoffe umsomehr zur Adsorption je grösser ihre Oberflächenentwickelung ist, weswegen man deren physikalische Ursache als eine Aeusserung der Oberflächenenergie zu betrachten berechtigt ist. Colloïdale Stoffe erfüllen diese Bedingung einer grossen Oberflächenentwickelung sehr weitgehend, wobei es im Allgemeinen verhältnissmässig wenig Unterschied ausmacht, ob sie gelöst oder als Hydrogele vorliegen[2]). Adsorptionsverbindungen zwischen zwei und mehr Colloïden werden daher häufig auftreten; doch existiren auch zahlreiche zwischen Colloïden einerseits, Krystalloïden andererseits. Bisweilen ist das Adsorptionsvermögen eines Stoffes ausgesprochen selectiv; dieses specifische Adsorptionsvermögen kann man nach einem Vorschlage des einen von uns als Zustandsaffinität bezeichnen. Beispiele dieser Art finden sich in der in der Fussnote auf Seite 1 angegebenen Litteratur. Ueber die quantitativen Beziehungen zwischen adsorbirendem Substrat und adsorbirter Substanz weiss man, dass bei gleichbleibender Menge jenes aus verschieden concentrirten Lösungen dieser verschieden grosse Mengen aufgenommen werden und zwar im Allgemeinen derart, dass

---

1) Eine Berücksichtigung der Litteratur bis 1889/90 findet sich bei Ostwald, Lehrbuch d. allgem. Chemie, I, 1084. 2. Aufl. Vgl. ferner besonders van Bemmelen, Z. f. anorgan. Chem. 23, 321 (1900).

2) Für diejenigen unserer Leser, welche den Fragen der Colloïdchemie ferner stehen, versuchen wir die Orientirung durch den im Folgenden gegebenen Hinweis auf einige wichtige Stichworte zu erleichtern. Zusammenfassende Darstellungnn finden sich bei Bredig, anorgan. Fermente, Leipzig 1901; Lottermoser, anorg. Colloïde, Stuttgart 1902; Arthur Müller, Theorie der Colloïde, Leipzig und Wien 1903; derselbe, Litteraturverzeichniss, Z. f. Anorg. Chem. 39, 121 (1904).

Eine scharfe Abgrenzung zwischen Lösungen colloïdaler und krystalloïder Stoffe existirt nicht; nichtsdestoweniger ist es in allen praktischen Fällen infolge der grossen quantitativen Verschiedenheiten beider Klassen meist leicht möglich, eine ausreichende Characterisirung zu schaffen. Kennzeichen der colloïdalen Lösungen, die zum Theil im Laufe dieser Arbeit noch näher erläutert werden sollen, sind die folgenden: 1. Gelöste Colloïde (Pseudolösungen) dialysiren nicht oder nur äusserst langsam durch Pergament. 2. Sie üben einen im Allgemeinen sehr geringen, manchmal aber gut messbaren osmotischen Druck aus. 3. Unter dem Einflusse des electrischen Stromes erleiden die Colloïdpartikel eine convective Ueberführung (Convection oder Kataphorese) in einer von der Natur des Colloïds abhängigen Richtung. 4. Colloïde können aus ihren Lösungen durch Electrolyte, durch andere Colloïde (meist entgegengesetzter electrischer Ladung) oder durch feste, poröse oder gequollene Substrate (Hydrogele) abgeschieden werden. 5. Colloïdhaltige Lösungen sind nicht optisch leer.

Mit Hilfe des unter 2 genannten Kriteriums können colloïdale Lösungen von feinen Suspensionen, welche keinen osmotischen Druck ausüben, unterschieden werden: zur Unterscheidung von Krystalloïden und Colloïden pflegt man sich in erster Linie des unter 1 genannten Mittels zu bedienen.

Die in colloïdalen Lösungen enthaltenen Stoffe scheiden sich oft bei der Einwirkung der genannten Reagentien in einer eigenthümlich gequollenen Form ab. Man unterscheidet solche, amorphe, stark wasserhaltige Massen von den gelösten, auch als Hydrosole bezeichneten Colloïden als Hydrogele. Beispielsweise resultirt beim Fällen einer colloïdalen Lösung von Eisenhydroxyd das Hydrogel dieses Stoffes in Form des bekannten braunen, hydratischen Niederschlages, der auch beim Fällen beliebiger Ferrisalzlösungen mit Alkali erhalten wird. In Praxi wird man natürlicherweise zur Bereitung der Hydrogele dieser zweiten Methode den Vorzug geben.

mit wachsender Concentration die adsorbirte Menge einen immer geringeren Bruchtheil der insgesammt vorhandenen beträgt. Formal erinnert häufig eine solche Adsorptionskurve an die einer chemischen Dissociation.

Da alle Stoffe, mit welchen sich die Serumtherapie beschäftigt, in das Gebiet der Colloïdstoffe gehören, so sind die Vorbedingungen für Adsorptionserscheinungen gegeben. Bei den bisherigen Versuchen im Detail hat sich in der That diese Auffassung der Erscheinungen mehrfach bewährt und, wie uns scheint, einfache, ungezwungene Deutungen geliefert. Die Resultate unserer Versuche werden in den folgenden drei Abschnitten mitgeteilt werden.

1. Beiträge zur Characterisirung des Versuchsmaterials als Colloïdstoffe, zu welchem Zwecke besonders die Einwirkung von Hydrosolen auf jene geprüft wurde.

2. Prüfung der Beeinflussung einiger der zahlreichen von Giftlösungen oder Seris ausgehenden Wirkungen durch Hydrogele. Dieser Abschnitt ist experimentell am ausführlichsten behandelt, da er die wichtige Frage nach der Substituirbarkeit der Antikörper durch anorganische Colloïde umfasst.

3. Analytische Prüfung, in wie weit sich eine stoffliche Abnahme des Eiweissgehaltes gewisser Lösungen bei der Einwirkung von Hydrogelen erkennen lässt. In diesem Abschnitte wird die Frage nach der zweckmässigsten Gestaltung der Adsorptionshypothese auf Grund des mitgetheilten Versuchsmaterials kurz behandelt werden.

I.

A. Fällungsversuche mit Hydrosolen.

Wie erwähnt, kann man bei gegenseitiger Einwirkung wohl definirter anorganischer Colloïde eine ganze Reihe von Fällungserscheinungen beobachten. Die Auswertung dieser Erscheinungen auf dem Gebiete der Serumforschung ist bereits von Landsteiner und Jagic, M. Neisser, Friedemann und Bechhold[1]) in Angriff genommen. Wir theilen unsere diesbezüglichen Versuche im Folgenden mit, ohne in dieser Hinsicht dadurch einen anderen Anspruch erheben zu wollen, als den, zur Bestätigung und Ergänzung dieser Arbeiten beizutragen.[2])

1) Vgl. S. 30, Anmerk.

2) Zum Verständniss des Folgenden sei bemerkt: Bei der Einwirkung des electrischen Stromes auf Electrolyte findet bekanntlich ein Transport der Ionen an die entsprechenden Electroden und daselbst eine Entladung (Electricitätsausgleich) und Abscheidung der jetzt unelectrischen Atome oder Atomgruppen statt. Nicht dissociirte, im Wasser fein vertheilte Stoffe werden, in gleicher Weise behandelt, ebenfalls nach einer Electrode transportirt; ein principieller Unterschied dieser Ueberführungen gegenüber den electrolytischen, besteht darin, dass in diesem Falle die Ueberführung nur nach einer der beiden Elektroden die Regel ist; während man also aus der zuerst genannten Art der electrischen Ueberführung auf das Vorhandensein von zwei entgegengesetzt geladenen Stoffarten im Electrolyten zu schliessen hat, führt diese Erscheinung (Convection oder Kataphorese) dazu, einen polaren Gegensatz zwischen der gelösten (fein vertheilten, pseudogelösten) Materie und dem Lösungsmittel anzunehmen; ob ein in Wasser pseudogelöster Stoff positiv oder negativ gegen das Lösungsmittel geladen ist, hängt von seiner und des Lösungsmittels Natur ab.

Im engsten Zusammenhange mit dem electrischen Character der Colloïdpartikel steht ihre Fähigkeit, sich gegenseitig zu beeinflussen (vergl. dazu W. Biltz, Ber. d. d. Chem. Ges. 37, 1095; 1904); entgegengesetzt geladene Colloïde fällen sich im Allgemeinen aus, gleichsinnig geladene Colloïde üben beim Mischen entweder keine Beeinflussung oder eine eigenthümliche Schutzwirkung aus, auf welche später zurückzukommen sein wird.

Wir prüften die Einwirkung der colloïdal gelösten Hydroxyde von Eisen, Chrom, Zirkon, Thorium und Aluminium, ferner colloïdales Platin, Antimonsulfid, Vanadinpentoxyd, Berliner Blau und Zinnsäure auf die in Tab. I sub 1—5 genannten Präparate. Bezüglich der Darstellung der colloïdalen Lösungen verweisen wir auf die Publication des einen von uns [Ber. d. d. Chem. Ges. 35, 4431, (1902); 37, 1096 (1904)]. Zu je 0,5 ccm. der zu untersuchenden Flüssigkeit fügten wir wachsende Mengen Colloïds; für die Erzielung einwandsfreier Fällungsresultate ist die Innehaltung eines bestimmten Mischungverhältnisses unbedingt nothwendig. In der Tabelle bedeutet +++ vollständige Fällung, ++ teilweise Fällung, + Trübung.

Tabelle I.
Einwirkung gelöster Colloïde:

	Fe.	Cr.	Zr.	Th.	Al.	Pt.	Sb_2S_3	Vd_2O_5	Berl. Bl.	Sn.
1. Rinderfleischpeptonbouillon	+++	+++	+++	++	++	0	+	0	0	++
2. Tet. G. Xa.	+++	+++	+++	++	++	0	0	++	0	++
3. Normal-Pferde-Serum . .	+++	+++	+++	++	++	0	0	0	0	++
4. Tet. Ant. X.	+++	+++	+++	++	++	0	0	0	0	+
5. Rinderfleischpeptonbouillon dialysirt	+++	+++	+++	+++	++	0	+	0	0	++
	+ Colloïde.					– Colloïde.				

Aus der Tabelle I ergiebt sich von neuem, dass die geprüften Präparate durchaus den Character colloïdaler Lösungen besitzen, und zwar scheint es, als ob deren Colloïdpartikel gegen das Wasser negativ geladen sind[1]); denn positive anorganische Colloïde fällen durchweg, negative versagen mit Ausnahme der Zinnsäure fast völlig. Wie neuerdings häufig und zwar besonders von den erwähnten Autoren gefunden worden ist, fällen Salze die Eiweissstoffe um so stärker, je höher die Valenz des in ihnen enthaltenen Metalls ist. Die von ihnen ausgesprochene Vermutung, dass diese vergrösserte Wirksamkeit auf das Vorhandensein von hydrolytisch abgespaltenem Hydroxyd in den Salzlösungen zurückzuführen ist, steht vollkommen im Einklange mit unseren Ergebnissen. Uebrigens war die Allgemeingültigkeit einer derartigen Erklärung der individuellen Fällungskraft auf rein anorganischem Gebiete bereits vor jenen Versuchen erwiesen[2]).

Steigert man den Zusatz von Fällungscolloïd über das nothwendige Maass, so findet, falls die Mischung schnell genug erfolgt, überhaupt keine Sedimentirung statt. Wir erhalten demgemäss in einem ganz bestimmten Mischverhältnisse ein Optimum der Sedimentirung. Solche Optima sind bei rein organischen Mischungen (z. B. Agglutinationserscheinungen), bei rein anorganischen Gemischen und neuerdings bei anorganisch-organischen Combinationen beobachtet worden. Wir stellten für die im Folgenden angegebenen Combinationen die Optima fest und bemerken, dass zur Erzielung möglichst vergleichbarer Resultate das Volumen der Fällungscolloïde durch entsprechendes Verdünnen constant gehalten wurde.

1) Ueber die electrische Ladung von Eiweissstoffen vgl. Hardy, Z. f. phys. Chem. 33, 385 (1900).
2) Ber. d. d. chem. Ges. 37, 1905 (1904).

Tabelle II.

a) Je 0,5 ccm. Eisweisspräparat; abnehmende Zusätze von Circonhydroxyd.

Zr. in ccm	Nähr-bouillon	Tet. G. Xa.	Pferde-serum	Tet. Ant. X.	Nähr-bouillon dialysirt
10	-	—	+	—	—
5	+	++	++	+	—
3	+	+++	++	++	—
2	—	—	+++	+++	0
1	+++	+++	+++	+++	0
0,5	+++	+	+	+	+
0.1	+	—	—	—	+++
0,05	—	—	—	—	+++
0.01	—	—	—	—	+

b) 0.5 ccm. Tet. G. Xa.; abnehmende Zusätze von Chromhydroxyd.

Cr. in ccm	Tet. G. Xa.
5	+
3	+++
1	+

Dass Bacterienaufschwemmungen und anorganische Suspensionen in ihrem Verhalten viele Analogien aufweisen, ist durch M. Neisser, Friedemann und Bechhold gezeigt worden. Man kann die specifischen biologischen Agglutinine daher gewissermassen durch entsprechend ausgewählte Fällungscolloïde ersetzen. Bemerkenswerth ist, dass für diese Art der Agglutination Anwesenheit von Salz unnöthig ist; eine derartige Bedingung würde in der That der Erscheinung jedes Eigenthümliche rauben, da die Fällungscolloïde an und für sich gegen Electrolyte unbeständig sind. Wir benutzten Typhus- und Colibacillen, von denen eine eintägige Agarkultur in 300 ccm. reinen Wassers emulsionirt wurde. Zu je 4 ccm der Emulsion wurden wachsende Mengen der Hydrosole gefügt und die Wirkung sogleich und innerhalb zweier Stunden beobachtet.

Tabelle III.

	Fe.	Cr.	Zr.	Th.	Al.	Pt.	Sb_2S_3.	Vd_2O_5	Berl. Blau	Sn.
Typhusbacillen	+	+	0	0	+	0	0	0	0	0
Colibacillen . .	+	+	0	0	+	0	0	0	0	0
	+ Colloïde.					— Colloïde.				

Angesichts der Tabelle III könnte man versucht sein, an eine gewisse Specificität der Hydroxyde zu glauben, zumal Typhus- und Colibacillen nahe verwandt sind. Das Versagen von Thorium- und Zirconhydroxyd ist nicht auf ein Uebersehen der günstigen Fällungsbedingungen (Optimum) zurückzuführen, da jeweils das Fällungsmittel ganz verschiedentlich dosirt wurde.

Optima wurden in den in der Tabelle IV angeführten Fällen aufgesucht.

Tabelle IV.

a) Typhusbacillen-Agarkultur 24h alt. Je 4 ccm.

ccm Hydrosol	Fe.	Cr.[1] nach 5'	Cr.[1] nach 2 h.	Al.
0,5	—	0	0	—
0,45	—	—	—	0
0,25	0	—	—	—
0,2	—	0	0	0
0.1	0	schwach	vollkommen	beginnend
0,075	—	—	—	deutlich, später vollkommen
0,05	schwach, spät. vollk.	vollkommen		sofort schwach
0,01	zuerst 0; später vollkommen	—		0
0.005	0	—		—

b) Colibacillen-Agarkultur 24h alt. Je 4 ccm.

ccm Hydrosol	Cr.	Al.
2	—	schwach } noch nach 24h
1	—	schwach } noch nach 24h
0,5	—	sofort vollkommen
0,15	—	vollkommen
0,075	—	stark
0,05	beginnend	deutlich, nach 24h vollk.
0,025	sofort vollkommen	schwach } noch nach 24h schwach
0.005	beginnend	sehr schwach } noch nach 24h schwach

Die Fällungsversuche erfordern als Ergänzung die Bestimmung des electrischen Characters der Colloïdpartikel.

Ueber die Einwirkung des elektrischen Stromes liegen bereits aus dem hiesigen Institut Untersuchungen von Römer[2]) vor, aus denen sich physikalisch eindeutige Schlüsse auf eine bestimmte Art der electrischen Ladung der Gift- und Antitoxinpartikel vorläufig noch nicht ergeben haben. In Fortsetzung der Versuche richteten wir zunächst unser Augenmerk darauf, die im Untersuchungsobject vorhandenen Electrolyte zu entfernen, um secundäre Einflüsse, die durch die electrolytische Spaltung hervorgerufen werden konnten, auszuschalten. Wir erwarteten, dass entsprechend den bei den Fällungsversuchen gemachten Erfahrungeu eine Ueberführung nach dem + Pol (Anode) stattfinden würde. Die gewonnenen Resultate entschieden jedoch nicht die Frage der electrischen Ladung der Toxine, bieten aber einige biologisch interessante Ergebnisse, die zum Theil mit den von Römer erzielten Resultaten correspondiren und in Tabelle V wiedergegeben werden sollen.

1) Ein drei Tage altes Typhusbacillenpräparat gab gegenüber Cr. dieselben Resultate.
2) Berl. klinische Wochenschrift 1904. No. 9.

Tabelle V.

21. IX. 1904. 40 ccm. Tet. G. Xa. 4 Tage in sterilem Dialysirapparat dialysirt, bis zum Verschwinden der Chlorreaction im Aussenwasser. Volumen 43 ccm. 15 ccm mit 30 ccm Wasser verdünnt, davon 20 ccm im U-förmigen Ueberführungsapparat der Einwirkung des Starkstroms 6 Stunden ausgesetzt.
— Pol nahezu wasserhell.
+ Pol deutlich opalescirend.

	I. Directer Giftwert[1]			II. Indirecter Giftwert[1]		
	geprüft auf 10000 + Ms.	geprüft auf 1000 + Ms.	geprüft auf 100 + Ms.	geprüft auf 20000 + ms.	geprüft auf 40000 + ms.	geprüft auf 40000 + ms.
Tet. G. Xa. 4 Tage dialysirt	0	L =	+ nach 48h	+ nach 36h	+ nach 96h	0
Tet. G. Xa. Anode	0	L —	+ nach 60h	+ nach 60h	L —	0
Tet. G. Xa. Kathode	0	0	L =	+ nach 36h	+ nach 96h	0

B. Charakterisirung des Saponins als Colloïd.

Im Anschluss an die vorstehenden Versuche sei eine Charakteristik des Saponins vom Standpunkte der Colloïdchemie gegeben, eines Körpers, der besonders wegen seiner hämolytischen Wirkung einen Vergleich mit den Hämolysinen der Toxine nahelegt. Zunächst liess sich leicht nachweisen, dass Saponin colloïdal gelöst ist.

Am 24./IX. wurde eine Dialyse von 40 ccm 0,1 proc. Saponinlösung gegen 150 ccm Wasser begonnen. Ein sehr scharfer Indicator, der noch für 0,0001 proc. Saponinlösung brauchbar ist, ist die Eigenschaft dieser Lösung zu schäumen. Nach 12stündiger Dialyse erwies sich das Aussenwasser beim Umschütteln als völlig schaumfrei; ebenso am 26. und 27./IX. Die Prüfung des Schlauchinhaltes ergab, dass die hämolytische Kraft der Saponinlösung beim Dialysiren langsam abnimmt, wie aus folgenden Zahlen ersichtlich wird.

Tabelle VI.

ccm Sap.-Lös. zu je 10 ccm 2,5proc. Blut[2])	Ausgangs-lösung	Nach 12 Stund. Dialyse	Nach 48 Stund. Dialyse	Nach 72 Stund. Dialyse	Ausgangsl. 72 Stunden verschlossen aufbewahrt
	pCt. Hämolyse				
0,2	—	—	—	20	—
0,1	45	19	11	11	20
0.06	19	12,5	5	6	14
0.04	13,5	7,5	3	—	12,5
0.03	12	6	3	3	8,5
0.02	5	5	—	—	3

1) Ueber die Bedeutung der Abkürzungen in dieser Tabelle vergl. S. 40.
2) Ueber die technische Ausführung der Hämolyseversuche vgl. unten S. 46.

Die Abnahme des Schlauchinhaltes an hämolytisch wirksamer Substanz ist nicht auf Saponinverlust durch Dialyse zurückzuführen; vielmehr scheint es, dass eine vielleicht hydrolytische Spaltung dieses Deficit bewirkt, eine Annahme, die durch den Vergleich der Abnahme, welche auch eine sorgfältig aufbewahrte Saponinlösung spontan zu erkennen giebt (Spalte 6), plausibel gemacht wird.

Die Einwirkung von anorganischen Colloïden auf Saponinlösung lieferte ein höchst übersichtliches und klares Bild. Positive Colloïde fällen durchweg, negative versagen völlig.

Tabelle VII.

Verwendet wurden je 0,5 ccm 1 proc. Saponinlösung mit wechselnden Mengen anorganischer Colloïdlösungen.

Fe.	Cr.	Zr.	Th.	Al.	Pt.	Au.	Sb_2S_3	Vd_2O_5	Berl. Blau	SnO_2
++	+++	+++	++	++	0	0	0	0	0	0

In vorliegendem Falle liess sich der Zusammenhang zwischen Fällbarkeit und elektrischer Ladung der Colloïdtheilchen gegen Wasser leicht constatiren. Nach den Fällungsresultaten war auf eine negative Ladung der Colloïdtheilchen zu schliessen. Ein diesbezüglicher Versuch ergab das erwartete Resultat:

Tabelle VIII.

Ueberführung von 20 ccm 0,1 proc. Saponinlösung. Absolut keine Gasentwickelung bemerkbar. Versuchsdauer 4 Stunden. Starkstrom (etwa 110 Volt).

Flüssigkeit ccm	Minuspol Hämolyse ccm	Pluspol Hämolyse ccm
1.0	98?	100
0,3	20–30	60
0,2	7,5	50—60
0,1	4	35
0,05	3	10

Ein Vereinigungsbestreben von Saponin mit ebenfalls negativ geladenen Colloïden, z. B. Gold, liess sich nicht nachweisen, wie ein vergeblicher Versuch, mit Hilfe von Saponinlösung die Goldlösung gegen Einwirkung von Elektrolyten zu schützen, bewies, ein Verfahren über das in Theil III dieser Arbeit berichtet wird.

Die Feststellung des colloïdalen Charakters von Saponinlösungen berechtigt, da, wie wir uns durch besondere Versuche überzeugten, auch die Hämolysine der Giftlösungen nicht dialysirbar sind, um so mehr zu einer Analogisirung dieser Körper mit jenem; die von Ransom[1]) seiner Zeit aus dem Verhalten des Saponins gezogenen Schlüsse gewinnen hierdurch an Beweiskraft.

II.

Die Adsorptionshypothese der Toxinreactionen legt die Erwartung nahe, man müsse die adsorbirende Wirkung der Antikörper durch die anorganischen Stoffe bis zu einem gewissen Grade ersetzen können.

1) Deutsche med. Wochenschrift 1901. No. 13.

Dieser Schluss lag um so näher, als es gelungen ist, die Gültigkeit der charakteristischen Ungleichung bei der Toxin-Antitoxinneutralisirung: $L_+ - L_0 > DL$ auch an dem Beispiel eines zweifellos echten einfachen Adsorptionsvorganges (arsenige Säure, Eisenhydroxyd) nachzuweisen[1]). Die Pseudolösungen sind ihrer Natur nach nicht homogen, sondern, wie sich Bredig ausdrückt, als mikroheterogene Gebilde aufzufassen. Ohne daher ein anderes Moment, als einen verhältnissmässig geringfügigen Unterschied des Grades einzuführen, können wir bei Adsorptionsversuchen statt zweier gelöster Colloïde das eine als Hydrogel einführen, d. h. dieses als ein makroheterogenes Gebilde betrachten. Da sich die Hydrogele leicht dosiren und handhaben lassen, und da störende Nebenwirkungen durch Fällungs- und Lösungserscheinungen, wie bei gelösten Colloïden, vermieden werden, bevorzugten wir meist die Hydrogele. Ebenso wie eine Lösung arseniger Säure durch Schütteln mit Eisenhydroxyd mehr oder weniger entgiftet wird, sollten sich unserer Erwartung nach auch Toxinlösungen bei gleicher Behandlung ihres Giftgehaltes berauben lassen. Andererseits war auch an eine mögliche Substituirbarkeit der Giftpartikel durch anorganische Colloïdpartikel und somit an eine entsprechende Abschwächung der Antitoxine zu denken. Schliesslich wurden zur Vervollständigung Agglutinine, ein Bakteriocidin und etwas eingehender die Hämolysine geprüft.

Die Bereitung der Hydrogele war die übliche:

Eisenhydroxyd: Eine etwa 10 proc. Ferrisulfatlösung wurde warm mit einem grossen Ueberschuss von Ammoniak gefällt; der Niederschlag wurde mit immer frischen Wassermengen unter Einleiten von Wasserdampf ausgewaschen, bis das Waschwasser etwa nach 4 Tagen sulfatfrei war. Es resultirte ein brauner, gleichmässiger Brei, der unter dem Mikroskop keine Spur eines krystallinischen Kornes erkennen lässt.

Zirconhydroxyd wurde aus Zirconnitrat von Merck in der gleichen Weise hergestellt und gewaschen, bis das Filtrat völlig NO'_3 frei war.

Thoriumhydroxyd: Herstellung dieselbe, aus Thoriumnitrat von Chenal et Douilhet, Paris.

Kieselsäure: 100 ccm käufliches Wasserglas wurde mit $1^1/_2$ l Wasser verdünnt und unter guter Durchmischung mit Salzsäure genau neutralisirt. Das abgeschiedene Hydrogel wurde wie oben gewaschen. Da zum Schluss des Auswaschens das Hydrogel sich kaum mehr absetzte, wurde der letzte Antheil Chlorid nach Möglichkeit durch Dialyse gegen reines Wasser entfernt.

Alle Hydrogele enthalten Spuren der Elektrolyte, aus denen sie hergestellt wurden.

A. Toxine.

Wir prüften zuerst die Einwirkung der Hydrogele auf Tetanus- und Diphtherie-Toxine (Tet. G. und D. G.). Die Versuche wurden in der Weise ausgeführt, dass das Gift mit dem Hydrogel in 25 ccm Fläschchen mit sterilem Korkverschluss 4 Stunden geschüttelt wurde. Das Gemenge von Gift und Hydrogel wurde durch Centrifugiren und Filtriren geschieden.

---

1) Ber. d. d. chem. Ges. 37, 3138 (1904).

Nachdem zunächst das Factum einer Giftabnahme constatirt war, erschien es nach der gekennzeichneten Fragestellung besonders werthvoll einige, wenn auch nur orientirende Aufschlüsse über die Beeinflussung des Giftverlustes durch verschiedene Giftconcentrationen zu erbringen.

Tabelle IX.

7. IX. 1904. Prüfung der Einwirkung von Eisenhydroxyd und Zirconhydroxyd auf Tet. G. Xa. (directer Giftwerth) bei 4 stündigem Schütteln.

	Geprüft auf 50000 + Ms.	Geprüft auf 10000 + Ms.	Geprüft auf 1000 + Ms.
Tet. G. Xa.	0	+ nach 5 Tagen.	+ nach 60h.
Tet. G. Xa. 10 ccm Gift 4h geschüttelt.	0	+ nach 5 Tagen.	+ nach 60h.
Tet. G. Xa. 10 ccm Gift + 2 ccm Eisenhydroxyd 4h geschüttelt.	0	0	+ nach 5 Tagen.
Tet. G. Xa. 10 ccm Gift + 2 ccm Circon 4h geschüttelt.	0	0	+ nach 5 Tagen.

Tabelle X.

Prüfung von Tet. G. Xa. auf indirecten Giftwerth nach Schüttelung mit Eisenhydroxyd und Circon. Werthigkeit = 500000 + ms.

	Geprüft auf 500000 + ms.	Geprüft auf 200000 + ms.	Geprüft auf 133000 + ms.
8. IX. 1904. Tet. G. Xa. 4h geschüttelt.	+ nach 5 Tagen.	+ nach 36h.	+ nach 36h.
7. IX. 1904. 10 ccm Tet. G. Xa. + 2 ccm Eisenhydroxyd 4h geschüttelt.	0	+ nach 48h.	+ nach 48h.
7. IX. 1904. 10 ccm Tet. G. Xa. + 2 ccm Circon 4h geschüttelt.	0	+ nach 48h.	+ nach 48h.
8. IX. 1904. 20 ccm Tet. G. Xa. + 1 ccm Eisenhydroxyd 4h geschüttelt.	0	+ nach 48h.	+ nach 36h.

Die in Tab. IX u. X berichteten Ergebnisse der Thierversuche erstrecken sich auf die Prüfung des directen und indirecten Giftwerthes.

1 + Ms bedeutet, wie bekannt, die für 1 g Maus tödtliche Minimaldosis bei subcutaner Einspritzung (= directer Giftwerth).

1 + ms bedeutet die Giftdosis, die durch 1 — Ms. neutralisirt wird (1 — Ms. = 1/40000000 Antitoxineinheit (A. E.) bei der Prüfungsdosis 1/1000 G. E. + 1/1000 A. E.).

Das benutzte Tetanusgift Xa. ist demnach auf 10000 + Ms. und 500000 + ms. eingestellt.

Durch Schütteln allein konnte keine Beeinflussung des directen und indirecten Giftwerthes festgestellt werden.

Die Hydrogele dagegen wirken unter genau den gleichen Bedingungen entgiftend, und zwar ist Eisen von Zircon nicht verschieden. Der directe Giftwerth nimmt ums 10fache ab. Beim indirecten Giftwerth, der sich ja überhaupt den verschiedensten Einwirkungen gegen-

Tabelle XI.
Prüfung von D. G. Ballon 5. auf directen Giftwerth. Zusatz von 3 ccm Eisenhydroxyd zu verschiedenen Concentrationen des Giftes

	Geprüft auf 200000 + M.	Geprüft auf 150000 + M.	Geprüft auf 100000 + M.	Geprüft auf 80000 + M.	Geprüft auf 50000 + M.	Geprüft auf 20000 + M.	Geprüft auf 10000 + M.	Die Prüfungen berechnet auf das (in den Verdünnungen) vorhandene Gift
12. IX. 1904. D. G. Ballon 5	+ nach 48 h	—	+ nach 36 h	—	+ nach 36 h	—	—	
15. IX. 1904. D. G. Ballon 5. 20 ccm Gift + 3 ccm Eisenhydroxyd 4 h geschüttelt.	+ nach 6×24 h	+ nach 3×24 h	+ nach 3×24 h	+ nach 36 h	—	—	—	
15. IX. 1904. D. G. Ballon 5. 20 ccm Gift + 3 ccm Eisenhydroxyd 8 h geschüttelt.	—	—	+ nach 3×24 h	+ nach 36 h	—	—	—	
20. IX. 1904. D. G. Ballon 5. 10 ccm Gift + 10 ccm Wasser + 3 ccm Eisenhydroxyd 4 h geschüttelt.	+ nach 4×24 h	+ nach 3×24 h	+ nach 2×24 h	+ nach 36 h	+ nach 36 h	+ nach 36 h	+ nach 24 h	NB. Diese Versuchsreihe stimmt mit einer anderen vom 15. IX. 04 vollkommen überein.
17. IX. 1904. D. G. Ballon 5. 5 ccm Gift + 15 ccm Wasser + 3 ccm Eisenhydroxyd 4 h geschüttelt.	0	0	0	0	0	+ nach 2×24 h ?	+ nach 36 h	

über als beständiger erweist, als der directe, ist auch eine Abnahme, aber hier nur um etwa die Hälfte, bemerkbar. Zircon- und Eisenhydroxyd zeigen auch hier kein verschiedenes Verhalten.

Die Abhängigkeit der Giftzerstörung von der Concentration versuchten wir zu bestimmen (Tab. XI.) an einem Diphtheriegift, welches in 1 ccm die tödtliche Minimaldosis für ca. 300000 g Meerschweingewicht enthält. (1 ccm = 300000 + M.)

Die Genauigkeit der Thierversuche ist selbst bei einem unverhältnissmässig grossen Aufwand von Thiermaterial zur Erzielung rechnerisch verwerthbarer Resultate im exact naturwissenschaftlichen Sinn nicht ausreichend. Immerhin lehren die Versuche, dass die verdünnten Lösungen bei gleichartiger Behandlung eine relativ grössere Erschöpfung aufweisen, als die concentrirten.

Ein zweiter Weg zur Prüfung der Giftbeeinflussung durch Colloïde mit Hülfe eines Thierversuches besteht darin, dem Versuchsthier ein Gemenge von Toxin und Hydrosol einzuspritzen. Hydrosol und Toxin wurden in der im ersten Abschnitt beschriebenen Weise gemischt und zwar wurde jedesmal etwas mehr Colloïd, als zur Erreichung des Optimums nöthig ist, angewandt. Die Flüssigkeit war deshalb nach der Mischung stark getrübt. Eine Modification dieser Versuchsanordnung besteht in der Einspritzung von Colloïd $1/2$ Stunde nach der Gifteinverleibung.

Benutzt wurden Chromhydroxyd und Zirconhydroxyd.

Tabelle XII.

Prüfung der Einwirkung von Zircon- und Chromhydroxyd auf Tet. G. XXa. (directer Giftwerth) nach gleichzeitiger Mischung und $1/2$ h nach Einspritzung des Giftes. (Zircon zuerst verdünnt, dann gemischt).

{399 ccm Wasser + 1 ccm Tet.G. XXa. + 10 ccm Zircon} 0,4 ccm	{199 ccm Wasser + 1 ccm Tet. G. XXa.} 0,2 ccm r. h. **nach $1/2$ h** {18,5 ccm Wasser + 1,5 ccm Zircon} 0,2 ccm l. h.	{389 ccm Wasser + 1 ccm Tet. G. XXa. + 10 ccm Chrom} 0,4 ccm	{199 ccm Wasser + 1 ccm Tet. G. XXa.} 0,2 ccm r. h. **nach $1/2$ h** {195 ccm Wasser + 5 ccm Chrom} 0,2 ccm l. h.	{399 ccm Wasser + 1 ccm Tet.G. XXa.} 0,4 ccm
+ nach 36 h	+ nach 24 h	+ nach 5 × 24 h	+ nach 24 h	+ nach 24 h

Tabelle XIII.

Prüfung der Einwirkung von Zircon und Chrom auf Tet. G. Xa. nach vorheriger Mischung mit Gift.

{2 ccm Zircon + 2 ccm Wasser} davon 0,4 ccm sk. rh.	{2 ccm Zircon + 1,8 ccm Wasser + 0,2 ccm Tet. G. Xa.} davon 0,4 ccm auf 500 + Ms.	{2 ccm Chrom + 2 ccm Wasser} davon 0,4 ccm.	{2 ccm Chrom + 1,8 ccm Wasser + 0,2 ccm Tet. G. Xa.} davon 0,4 ccm auf 500 + Ms.
0	+ nach 48 h	0	+ nach 7 × 24 h

Zircon- und Chromhydroxyd allein werden von Mäusen vertragen. Ein eigenartiger Unterschied macht sich in der Wirkung beider Colloïde bemerkbar. Zircon wirkt überhaupt nicht, Chromhydroxyd dagegen im Mischungsversuch sehr deutlich, versagt dagegen bei nachträglicher Einspritzung.

Die auf Grund der mit Chromhydroxyd gewonnenen Erfahrungen angestellten weiteren Versuche sind in der Tabelle XIV enthalten.

Tabelle XIV.

Einspritzung von Tet. G. XXa. und Chromhydroxyd

a) im Mischungsversuch. b) Chrom $1/2$ h nach der Gifteinspritzung.

Tet. G. XXa. (1 ccm = 500000 + Ms, 4000000 + ms.)

	Geprüft auf 10000 + Ms.	Geprüft auf 20000 + Ms.	Geprüft auf 40000 + Ms.	Geprüft auf 100000 + Ms.	Geprüft auf 200000 + Ms.
16. X. 1904. Tet. G. XXa. **nach $1/2$ h** Chrom im Verhältniss 10 : 1	+ nach 30 h	+ nach 36 h	+ nach 36 h	+ nach 60 h	+ nach 72 h = 3 × 24 h
16. IX. 1904. Tet. G. XXa. + Chrom im Verhältniss 10 : 1 gemischt, nach $1/2$ h Stehen eingespritzt.	+ nach 60 h	+ nach 4 × 24 h	+ nach 5 × 24 h	localer Tetanus; erholt sich	localer Tetanus: erholt sich
17. IX. 1904. Tet. G. XXa. + Chrom im Verhältniss 10 : 1 gemischt, nach 24 h Stehen eingespritzt.	+ nach 4 × 24 h	+ nach 4 × 24 h	+ nach 5 × 24 h	localer Tetanus; erholt sich	localer Tetanus: erholt sich

Die giftabschwächende Wirkung des Chroms im Mischungsversuch wird hierdurch bestätigt. Die Chromwirkung ist nach $1/2$ Stunde voll in Kraft getreten. Nach 24 stündigem Stehenlassen war keine merkliche Verschiebung der Grenzen des Giftwerthes vorhanden.

B. Antitoxine.

Wir haben antitoxisches Tetanusheilserum, welches in 1 ccm circa 4 Antitoxineinheiten enthielt, mit Eisenhydroxyd geschüttelt und danach die giftneutralisirende Wirkung des Eisenhydroxydserums mit solchem Serum, welches ohne vorherigen Zusatz geschüttelt worden war, verglichen. Aus Tab. XV ist zu entnehmen, dass eine nennenswerthe Antitoxinabschwächung in diesem Versuch durch Eisenhydroxyd nicht bewirkt wurde.

Tabelle XV.

	Serum geprüft auf 8 fach.	Serum geprüft auf 4 fach.	Serum geprüft auf 2 fach.
12. IX. 1904. 10 ccm Serum + 3 ccm Eisenhydroxyd 4 h geschüttelt.	+ nach 36 h	+ nach 7 × 24 h	0
9. IX. 1904. 10 ccm Serum + 1 ccm Eisenhydroxyd 2 h geschüttelt.	+ nach 60 h	0	0
9. IX. 1904. 10 ccm Serum 4 h geschüttelt.	+ nach 60 h	0	0

C. Agglutinine.

Die Agglutininversuche verfolgten hauptsächlich den Zweck, an einer Reihe verschiedener Hydrosole etwaige Unterschiede nachzuweisen. Benutzt wurde Typhusimmunserum vom Kaiserl. Gesundheitsamt, 1 : 100 in NaCl von 0,85 pCt. verdünnt. Zu je 10 ccm dieser Auflösung wurden je 0,5 ccm der Hydroxyde von Eisen, Zircon, Thorium, sowie Kieselsäure gefügt, die Mischung 2 Stunden geschüttelt und das Serum durch Centrifugiren und Filtriren abgetrennt. Der Ausfall der Agglutination gegenüber 1 tägiger Typhusagarcultur wurde innerhalb 2 h beobachtet. Nach 24 h war keine wesentliche Veränderung gegenüber den nach 2 h erhaltenen Resultaten zu constatiren.

Tabelle XVI.

Typhusimmunserum vom Kaiserl. Gesundheitsamt. Aufgelöst 1 : 100 in Kochsalzlösung 0,85 Proc.

Zusatz von je 0,5 ccm Eisen-, Zircon-, Thoriumhydroxyd und Kieselsäure zu je 10 ccm Serum, 2 h geschüttelt, dann centrifugirt und filtrirt.

Beobachtung der Agglutination innerhalb 2 Stunden.

	Agglutination 1 : 100	Agglutination 1 : 200	Agglutination 1 : 300	Agglutination 1 : 1000	Agglutination 1 : 2000	Agglutination 1 : 3000	Agglutination 1 : 5000
Typhusimmunserum geschüttelt 2 h.	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
10 ccm Typhusimmunserum + 0.5 ccm Eisen 2 h geschüttelt.	0	0	0	0	0	0	0

	Agglutination 1 : 100	Agglutination 1 : 200	Agglutination 1 : 300	Agglutination 1 : 1000	Agglutination 1 : 2000	Agglutination 1 : 3000	Agglutination 1 : 5000
16 ccm Typhusimmunserum + 0.5 ccm Zircon 2 h geschüttelt.	0	0	0	0	0	0	0
10 ccm Typhusimmunserum + 0,5 ccm Thorium 2 h geschüttelt.	0	0	0	0	0	0	0
10 ccm Typhusimmunserum + 0,5 ccm Kieselsäure 2 h geschüttelt.	+++	+++	++	0	0	0	0

Als bemerkenswerthes Resultat ist die im Gegensatz zu der agglutininzerstörenden Wirkung des Eisen-, Zircon- und Thoriumpräparates auffällige Indifferenz der Kieselsäure hervorzuheben. Dieser Befund steht mit den später zu erwähnenden bei der Hämolyse, sowie mit solchen, die auf rein anorganischem Gebiet (arsenige Säure) erhalten worden sind, in vollem Einklang.

D. Bakteriocidine.

Als Repräsentanten für bactericide Sera haben wir Pferdeserum gewählt (Emil-Serum), welches in frischem Zustande auch schon normalerweise gegenüber den Milzbrandbacillen eine sehr bedeutende bactericide Wirkung besitzt. In der hier berichteten Versuchsreihe (Tabelle XVII) tödtete 1 ccm 7 Stunden altes Pferdeserum von einer frischen sporenfreien Milzbrandcultur eine solche Quantität, welche in Agarplatten 8000 Colonien aufgehen liess, nach weniger als 3 Stunden vollkommen ab (cfr. Tab. XVII, Spalte 2).

Wir liessen nun auf je 10 ccm von diesem Serum verschieden grosse Mengen Eisenhydroxyd unter fortwährendem Schütteln in einem von Elektromotor in Bewegung gesetzten Apparat während einer Zeitdauer von 4 Stunden einwirken, wonach die Serumproben in Spalte 4 bis 7 von den ungelöst gebliebenen bezw. unlöslich gewordenen Bestandtheilen durch Centrifugiren und nachträgliches Filtriren befreit wurden. Schliesslich wurden dann sämmtliche in Spalte 2 bis 8 bezeichnete Flüssigkeiten mit der gleichen Milzbrandcultur-Quantität geimpft.

Auffallenderweise hatte schon das Schütteln an sich, ohne Eisenhydroxydzusatz, eine Abnahme der bactericiden Serumwirkung zur Folge (Spalte 3). Durch die Eisenhydroxydzusätze war das Abtödtungsvermögen noch mehr vermindert worden.

Tabelle XVII.

Emil-Serum. 22. IX. 04. Es wird Serum allein und Serum mit verschiedenem Zusatz von Eisenhydroxyd 4 h geschüttelt. Dann Filtration. (Geringe Braunfärbung der mit Eisenhydroxyd geschüttelten Proben). Einsaat von Axb. II (hochvirulent) Agark. v. 21. IX. 1904.

	Serum + Axb. 8000 Keime pro 1 ccm	Serum 4h geschüttelt + Axb. 8000 Keime pro 1 ccm Serum.	10 ccm Serum + 0,5 ccm Eisenhydroxyd 4 h geschüttelt + Axb. 8000 Keime pro 1 ccm Serum.	10 ccm Serum + 1 ccm Eisenhydroxyd 4 h geschüttelt + Axb. 8000 Keime pro 1 ccm Serum.	10 ccm Serum + 2 ccm Eisenhydroxyd 4 h geschüttelt + Axb. 8000 Keime pro 1 ccm Serum.	10 ccm Serum + 3 ccm Eisenhydroxyd 4 h geschüttelt + Axb. 8000 Keime pro 1 ccm Serum.	Bouillon + Axb. 8000 Keime pro 1 ccm Serum.
1	2	3	4	5	6	7	8
Keimzahl nach 1 h	50	1200	3040	ca. 3000	ca. 3000	ca. 3000	20 000
Keimzahl nach 3 h	0	1250	3000	ca. 7000	ca. 7000	ca. 7000	70 000
Keimzahl nach 6 h	0	14 000	32 000	ca. 45 000	ca. 45 000	ca. 45 000	∞

E. Haemolysine.

Am exactesten von allen Aeusserungen, die von Giftlösungen ausgehen, lässt sich bis jetzt deren hämolytische Wirkung messen, weshalb sich auch Arrhenius und Madsen in ihren viel discutirten Arbeiten über die Toxine und Antitoxine solcher Messungen bedient haben[1]). Wir untersuchten für unsere Zwecke ebenfalls die hämolytische Wirkung von Tetanustoxinen[2]) nach den von diesen Forschern angegebenen Versuchsanordnungen. Als Haemolysin (H.-Tetanase) wurde Tetanusgift XXa benutzt.

1) Das auf das Tetanolysin angewendete Verfahren von Arrhenius und Madsen, Z. f. phys. Chemie., 44, 7 (1903) bezieht sich ausschliesslich auf haemolytische Functionen. Eine Analogisirung der giftigen und hämolytisch wirkenden Bestandtheile von Toxinlösungen dergestalt, dass man aus den Absättigungserscheinungen der zweiten auf die der ersten schliesst, ist nicht ohne Weiteres gestattet. Für diese Anschauung sind uns während unserer Untersuchungen die folgenden Punkte massgebend gewesen: 1. unter den von uns geprüften Tetanus-Toxinen war nur Tetanusgift XXa (500 000 + Ms, 4000000 + ms) stark hämolytisch wirksam. Unwirksam waren die Gifte: Tetanusgift Xa (10000 + Ms, 500000 + ms) und Tetanusgift IIa (6000 + Ms, 666 000 + ms). 2. Der Giftwerth einer Tetanus-Toxinlösung wird durch mechanische Einwirkung (Schütteln) nicht wesentlich vermindert, während die hämolytische Wirksamkeit gleichzeitig wesentlich beeinträchtigt wird. (Vergl. Thierversuche Tetanusgift XXa und die folgenden Schüttelversuche.) 3. die gleichen Beziehungen zwischen der Stabilität des Giftgehaltes und der Labilität des Hämolysingehaltes ergeben sich aus Dialysirversuchen.

2) Auf von Behring's Vorschlag bezeichnen wir den hämolysirenden Körper des Tetanus-Toxins als „H.-Tetanase“ (hämolytisch wirkender, in Tetanusgiftlösungen vorkommender Katalysator = Hämolytische Tetanase) im Gegensatz zu T-Tetanase = Starrkrampf erzeugende Tetanase.

Die Blutaufschwemmung wurde durch Suspendiren aus Pferdeblut gewonnener, zweimal mit 0,85 procentiger Kochsalzlösung gewaschener, durch Centrifugiren abgetrennter Blutkörperchen in einer ebensolchen Kochsalzlösung hergestellt. Die Blutkörperchenaufschwemmung war stets 2,5 procentig. Zu den Messungen wurden zu je 10 ccm Blutaufschwemmung, vor deren Entnahme die Gesammtaufschwemmung jedesmal sorgfältig durchgemischt wurde, steigende Dosen der hämolytisch wirkenden Lösung[1] gefügt, die Mischungen nach tüchtigem Umschütteln eine Stunde bei 37° und sodann 20—24 Stunden im Eisschrank bei 7° belassen. Nach dem Absetzen der nicht angegriffenen Blutkörperchen wurde der Procentsatz der Hämolyse durch Vergleichung mit einer Farbenscala ermittelt, die (ganz nach den citirten Angaben) durch Verdünnen einer durch Wasser völlig hämolysirten 2,5 procentigen Blutlösung bereitet war. Die Farbenscala ist etwa 3 Tage lang brauchbar: dann schlägt die Farbe in violet um.

Wie zunächst aus der folgenden Tabelle hervorgeht, wird H.-Tetanase schon durch Schütteln für sich abgeschwächt.

Tabelle XVIII.

Zusatz ccm	Nicht geschütteltes Präparat pCt. Hämolyse	4 St. geschütteltes Präparat pCt. Hämolyse
1,0	55	40
0,8	54	—
0,6	50	32
0,5	45	—
0,4	38	24
0,35	—	22
0,3	29	14
0,2	26	10,5
0,15	—	8,5
0,1	8,5	4
0.05	1.0	—

Der Grad der Hämolyse steht zu der zugesetzten Menge H.-Tetanase bekanntlich in einer ziemlich complicirten Beziehung (vergl. dazu Arrhenius und Madsen l. c.). Curven, deren Ordinaten die Procente Hämolyse, deren Abscissen die zugesetzten Cubikcentimeter darstellen, beginnen mit einem gegen die Abscisse convexen Stück; im weiteren Verlauf sind sie concav; sie zeigen demnach im Allgemeinen eine mehr oder weniger ausgeprägte S-förmige Gestalt. Für schwache H.-Tetanasen konnten wir die von Arrhenius gegebene Interpolationsformel bestätigen. Für die Abhängigkeit der Hämolyse von der Concentration des Lysins gilt nach diesem Forscher die Formel:

$$\frac{b}{c^2} = K \qquad (1),$$

wenn b den Procentsatz der Hämolyse, c die Concentration des Lysins

1) Grössere Dosen wurden vor dem Zusatz mit 0,85 pCt. Kochsalz gemischt, um einer allein durch die Verdünnung der Testlösung bewirkten Hämolyse vorzubeugen.

und K eine Constante bedeutet; c berechnet sich aus der zugesetzten Menge in Cubikcentimeter (a) nach folgender Gleichung:

$$c = \frac{10\,a}{10 + a} \quad (2).$$

Tabelle XIX.

a. Zusatz	b. gef. Hämolyse	c.	K.	b. berechnet
4,0	22	2,9	2,6	19
3,0	11	2,3	2,1	12
2,5	8,5	2,0	2,1	9,2
2,0	6	1,7	2,2	6,4
1,0	2	0,91	2,4	1,9
0,5	Spur	0,48	—	0,5
			Mittel 2,3	

Die Zahlen der Spalte 4 sind, wie die Formel fordert, nahezu constant; berechnet man mit Hülfe des Mittels der Constante 2,3 aus dieser b zurück, so findet man unter „b berechnet" Zahlen, welche mit „b gef." sehr weitgehende Uebereinstimmung zeigen.

Ueber die Einwirkung von Hydrogelen verschiedener Gattungen unterrichtet die folgende Tabelle; selbstverständlich wurde, um einen einwandsfreien Vergleich zu ermöglichen, ein Parallelversuch ohne Hydrogelzusatz ausgeführt.

Tabelle XX.

Je 5 ccm H. Tetanase XXa + 0,5 ccm Hydrogel: 2 St. geschüttelt.

ccm	H.-Tetanase XXa	H.-Tetanase XXa + Zircon	H.-Tetanase XXa + Thoriumhydroxyd	H.-Tetanase XXa + Kieselsäure
1,0	35	4	Spur	20
0,6	15	Spur	„	4
0,4	8,5	„	0	4
0,5	5	0	0	0

Demnach geht die hämolytische Kraft durch Behandlung mit Zircon und Thoriumhydroxyd ganz ausserordentlich stark, durch Kieselsäure nur wenig zurück. Die Einwirkung von Eisenhydroxyd prüften wir etwas genauer, um uns über die Abhängigkeit der Einwirkung von der Concentration der H.-Tetanase zu orientiren. (Tab. XXI.)

Um aus diesen Zahlen den Wirkungswerth des Eisenhydroxyds in verschiedenen H.-Tetanaseconcentrationen zu berechnen, wurden nach dem Vorgange von Arrhenius diejenigen ccm Lösung verglichen, welche gleich starke Hämolyse bewirken. In der Tabelle XXII ist dieser Vergleich für eine Hämolyse von 12 pCt. durchgeführt, die „isolytischen" in Spalte 2 angegebenen ccm sind meist durch graphische Interpolation aus den Versuchsdaten der Tabelle XXI abgeleitet. Unter „ccm. corr." finden sich die auf das gleiche Volumen (10 ccm) reducirten ccm H.-Tetanase (vergl. dazu die Formel (2) auf Seite 47. Wenn man den Wirkungs-

werth der Lösungen durch ihren Gehalt an reiner Stammlösung bemisst, also die Vorstellung einführt, dass 1,9, 0,61, 0,38 ccm von den Lösungen 2—4 nach dem Schütteln jeweils 0,25 ccm Stammlösung enthalten, so ergiebt die entsprechende Umrechnung auf 20 ccm, dass ingesammt noch die in der 4. Spalte angegebenen ccm Stammlösung frei vorhanden sind. Die Differenzen gegenüber der angewandten Menge H.-Tetanase sind, wie man aus der letzten Spalte sieht, nahezu gleich, d. h. die absolute Wirkung des Eisenhydroxyds ist von der Concentration unabhängig, die relative demnach in verdünnten Lösungen ausserordentlich viel stärker, als in concentrirten. (Tab. XXII.)

Tabelle XXI.
Je 20 ccm. H.-Tetanase XXa + 1 ccm. Eisenhydroxyd 4 St. geschüttelt.

ccm H.-Tetanase-Stammlösung im ursprünglichen Gemisch: ccm Zusatz	20	15	10	7	5
	Proc. Hämolyse				
5,0	—	—	—		
2,4	—	—	12		
2,0	42	—	—		
1,8	—	—	9		
1,6	—	27	8		
1,5	38	—	—	0[1]	0[1]
1,4	—	—	6		
1,0	32	22	2,5		
0,8	27	18	<2,5		
0,6	23	10	Spur		
0,4	—	6	0		

Tabelle XXII.

No.	H.-Tetanase-Stammlösung in 20 ccm	Isolytische ccm für 12 pCt. Hämolyse	Dieselb. corr.	ccm Stammlösung in je 20 ccm Lösung noch vorhanden.	ccm Stammlösung zerstört
1	Stammlösung	0,25	0,25	—	—
2	20 ccm	0,40	0,39	13	7
3	15 „	0,65	0.61	8,2	6,8
4	10	2.4	1,9	2,6	7,4
5	7	—	—	0	7

III.

Nach dem in den beiden ersten Abschnitten mitgetheilten Material muss folgendes als festgestellt gelten:

1. + Colloïde fällen durchweg eiweisshaltige Lösungen verschiedener Art.

— Colloïde fällen im Allgemeinen nicht. Hierdurch werden frühere Befunde bestätigt.

1) Eine schwache Gelbfärbung war nicht durch gelöste Blutkörperchen bedingt, sondern rührte offenbar von der Farbe der benutzten Giftlösung her.

2. Auch bei diesen Fällungen organischen Materials durch anorganische Colloïde waren Fällungsoptima zu constatiren.

3. Die Erscheinung der Agglutination von Bacterium Typhi und Coli lässt sich auch mit Eisen-, Chrom-, und Aluminiumhydroxyd durchführen, nicht mit Zirconhydroxyd, Thoriumhydroxyd und -Colloïden.

4. Saponin schliesst sich den erwähnten eiweisshaltigen Lösungen durchaus an. Es ist elektronegativ gegen Wasser.

5. Durch Schütteln mit Hydrogel geht die Wirksamkeit vieler specifischer Proteinstoffe mehr oder weniger verloren.

5a. Im Allgemeinen verhalten sich die Hydrogele der Hydroxyde gleichmässig, SiO_2 wirkt weniger.

6. Soweit sich aus den vorliegenden Orientirungsversuchen beurtheilen lässt, ist für wechselnde Concentration dieser Stoffe bei gleicher Menge Hydrogel die Wirkung in verdünnten Lösungen relativ stärker als in concentrirten.

Für die Interpretation dieser Erscheinungen, zu denen auch die abschwächende Wirkung von Palladiumasbest (vergl. von Behring, Allgemeine Therapie der Infectionskrankheiten, S. 1070, ff.) auf Toxine zu rechnen ist, bieten sich, sofern man den im Anfang der Arbeit gekennzeichneten Standpunkt einnimmt, zwei einander verwandte Möglichkeiten:

Entweder ist der Wirksamkeitsverlust auf eine Adsorptionserscheinung zwischen Antikörper und wirksamem Material zurückzuführen und somit dieses wirksame Material zwar intact, aber festgelegt und in seiner Reactionsfähigkeit gehemmt; oder es handelt sich um eine durch die Colloïde bewirkte Beschleunigung der Zersetzung der Giftkörper[1]). Diese zweite Deutung wird im Folgenden noch des Genaueren erläutert werden. Wäre die erste zulässig, so sollte man erwarten, dass 1. unverändertes, wirksames Material aus dem mit der Eiweisslösung geschüttelten Hydrogel zurückgewonnen werden kann. 2. Verluste an Eiweissstoffen innerhalb einer mit Hydrogel behandelten Lösung analytisch nachweisbar sind.

1. Ist die Bindung von Toxin und Hydrogel eine reversible Adsorption[2]), so ist denkbar, dass ein zur Giftabschwächung benutztes Hydrogel im Thierkörper durch partielle Giftabspaltung die charakteristischen Krankheitserscheinungen hervorruft. Wir untersuchten Eisenhydroxyd, von welchem 3 ccm mit 20 ccm D. G., Ballon 5, geschüttelt waren. Das Hydrogel wurde abfiltrirt, 3 mal mit sterilem Wasser auf dem Filter gewaschen und von der Gesammtmenge etwa der zehnte Theil einem Meerschwein eingespritzt. Das Resultat fiel durchaus negativ aus, obwohl man, sofern wirklich ein reversibles Adsorptionsgleichgewicht vorliegt, eine starke Giftwirkung hatte erwarten müssen, wenn man nicht annehmen wollte, dass das Gift durch die Behandlung in eine auch im Thierkörper unlösliche Form übergeführt worden sei. Versuche, aus einem Eisenhydroxyd, welches zur Abschwächung der H.-Tetanase gedient hatte, Hämolysin zurückzugewinnen, schlugen ebenfalls gänzlich fehl.

2. Zur Prüfung der zweiten Frage, ob und in welchem Maasse Ei-

1) v. Behring hat im 7. Heft dieser Beiträge für die antitoxische Neutralisirung eine Theorie entwickelt, deren Beziehung zu der unsrigen auseinanderzusetzen er sich selbst vorbehalten hat.

2) Ein Beispiel für eine reversible Adsorption ist eine unechte substantive Färbung.

weiskörper durch Hydrogele adsorbirt werden[1]), bedienten wir uns zunächst des Nachweises solcher Körper mit Hilfe der sogenannten Goldzahl.

Wie Zsigmondy[2]) fand, wird eine rothe colloïdale Goldlösung durch Versetzen mit Colloïden, wie z. B. Gummi, Dextrin u. a. gegen die Einwirkung von Elektrolyten geschützt, die sich bekanntlich darin äussert, dass das Gold nach vorheriger Blaufärbung der Lösung allmählich metallisch abgeschieden wird. Diejenige Menge Colloïd in mg, welche jene Baufärbung und Sedimentirung unter gegebenen Bedingungen gerade noch zu verhindern vermag, bezeichnet Zsigmondy als Goldzahl des Colloïds. Da wir es durchweg mit gelösten Schutzcolloïden zu thun hatten, beschränkten wir uns auf Ermittelung der zum Schutze nöthigen Cubikcentimeter. Wir führten die Untersuchung in der Weise aus, dass wir wachsende Mengen des zu prüfenden Colloïds mit je 10 ccm einer hochrothen nach Vorschrift von Zsigmondy bereiteten Goldlösung mischten, sodann je 1 ccm 10 proc. NaCl.-Lösung hinzufügten und den Farbenumschlag beobachteten. An verschiedenen Versuchen, von denen der eine in Tabelle XXIII wiedergegeben ist, überzeugten wir uns, dass die Goldzahl der Lösung dem Gehalt an Colloïd nahezu indirect proportional ist, sodass man aus der Goldzahl jenen ungefähr taxiren kann.

Tabelle XXIII.

Goldzahlen von Pferdeserum verschiedener Concentration.

a. Concentration	b. Goldzahl	a×b
2	0,001-0,0015	0,0026
1	0,003	0,003
0,5	0,004	0,002
0,2	0,015	0,003

Die in Tabelle XXIV (S. 51) wiedergegebenen Goldzahlen einiger von uns untersuchten colloïdalen Flüssigkeiten sind untereinander nur wenig verschieden.

Goldzahlen von Nährbouillon und Giftlösungen in frischem Zustande waren nicht bestimmbar, da sich beim Mischen mit diesen die Goldlösung schon ohne Kochsalzzusatz von selbst blau färbt. Dies eigenartige Verhalten[3]), welches an gewisse Beobachtungen von Schulz und Zsigmondy an einem die Eiweissstoffe „verunreinigenden Körper“ erinnert, ist sehr

1) Soweit uns bekannt ist, liegen nur wenig Untersuchungen ähnlicher Art vor. R. Hermann und Fräulein Dupré (Pflüger's Archiv f. Physiologie, 26, 442, 1881) fanden, dass Caseïn und Fett aus der Milch durch gepulverten gebrannten Thon oder Thierkohle adsorbirt werden. Als W. Ramsden (Arch. f. Anatomie und Physiologie, 1894, 517) die Fällbarkeit der Eiweissstoffe durch mechanische Einflüsse studirte, konnte er feststellen, dass Albuminlösungen durch Schütteln sehr viel weitgehender entmischt werden, wenn man vorher Sand zufügt. Serumalbumin ist gegen Schütteln ohne Zusatz fast völlig beständig, ein Ergebniss, das wir in der vorliegenden Arbeit oftmals haben bestätigen können.

2) Z. f. analyt. Chem., 40, 697 (1901), Schulz u. Zsigmondy, Z. f. d. gesammte Biochemie III, 137 (1902).

3) Es ist dies nicht auf den Gehalt der Nährbouillon an NaCl zurückzuführen, denn die durch die Dialyse von NaCl befreite Flüssigkeit giebt dieselbe Reaction.

Tabelle XXIV.
Schutzwirkungen auf Goldlösung:

	Goldzahl
Tetanus-Antitoxin	0,001
Dasselbe dialysirt	0,003
Paulserum	0,003
Dasselbe dialysirt	0,003
Emilserum	0,001
Fritzserum	0,002
Theklaserum	0,001-0,002
Tetanus-Antitoxin 10	0,001
Dasselbe 4 Stunden geschüttelt	0,001
Milch	0,001-0,002
Nährbouillon dialysirt (nicht steril)	0,011

wahrscheinlich auf den Peptongehalt der Nährbouillon zurückzuführen. Pepton Witte bläut ebenfalls Goldlösung sofort. Es scheint, dass die vorliegende Reaction ganz charakteristisch für Peptone ist und als solche vielleicht analytische Brauchbarkeit gewinnt; wird, wie bei einer von uns nicht steril durchgeführten Dialyse der Nährbouillon durch Wachsthum von Bakterien eine Veränderung der Peptone veranlasst, so erhält die Flüssigkeit wieder die Eigenschaft eines Schutzcolloïds. Beispielsweise betrug die Goldzahl einer durch Bakterienwachsthum veränderten Nährbouillon: 0,011 (vgl. oben). Bei steril durchgeführter Dialyse bleibt die Fähigkeit zu spontaner Blaufärbung erhalten.

Wir können demnach bezüglich des Verhaltens der untersuchten Flüssigkeiten zu colloïdaler Goldlösung folgende Reihe aufstellen:

1. Albumine: Specifische Schutzwirkung.
2. Peptone: Spontane Blaufärbung.
3. Veränderte Peptone: Wiederum Schutzwirkung.

Die Resultate der Adsorptionsversuche sind zusammengestellt in den Tabellen XXV, XXVI und XXVII.

Tabelle XXV.
Adsorptionsversuch (Bestimmung des Eiweisses mittelst der Goldzahl)[1].

	Goldzahl vorher	Goldzahl nachher
1. Paulserum 20 ccm mit 1 ccm Fe-gel	0,003	0,003
„ 10 „ + 10 „ Wasser } mit 1 ccm Fe-gel	0,006	0,007-0,008
„ 10 „ mit 3 cm Fe-gel	0,003	0,006
2. Tetanus-Antitoxin 10 (3 Stunden geschüttelt) 10 ccm mit 1 ccm Fe-gel	0,001	0,002-0,003
3. Frische Nährbouillon 10 ccm mit 3 ccm Fe-gel; Adsorption unvollkommen (nach Augenschein: Goldzahl unbestimmbar, vergl. oben).		
4. Paulserum dialysirt[4]) 10 ccm mit 3 ccm Fe-gel	0,003	0,011
5. Tetanus-Antitoxin 10 dialysirt[4]) 10 ccm mit 3 ccm Fe-gel	0,003	0,007
6. Nährbouillon dialysirt[4]) 10 ccm mit 3 ccm Fe-gel	0,011	∞ [2])
7. Tetanusgift Xa dialysirt[3]) 10 ccm mit 3 ccm Fe-gel	>3	∞ [2])

1) Wo nichts anderes bemerkt ist, wurde 4 St. geschüttelt.
2) Nicht zu bestimmen, weil durch Adsorption alles Eiweiss entfernt war.
3) Die Dialysirversuche waren nicht steril durchgeführt.

Es ergiebt sich aus den Goldzahlen, dass in elektrolythaltigen Eiweisslösungen durch Adsorption eine schwache, jedenfalls aber sehr viel kleinere Abnahme eintritt, als in dialysirten Lösungen, die durchweg instabiler sind.

Dasselbe Resultat erhielten wir noch bei weitem exacter durch Bestimmung des Eiweisses und Peptons auf dem gewöhnlichen analytischen Wege.

Tabelle XXVI.
Adsorptionsversuch (gewichtsanalytische Bestimmung des Eiweisses).

	Procentgehalt Eiweiss [1]
1. Frisches Emilserum . .	7,36
2. 10 ccm desselben mit 1,5 ccm Zirconhydroxyd geschüttelt .	6,8
3. Theklaserum dialysirt [2].	6,85
4. 10 ccm davon + 1,5 Zr. . .	4,88 [3]
5. 10 ccm + 1,5 Fe.	5,4

Tabelle XXVII.
Adsorptionsversuch (Bestimmung des Peptons auf colorimetrischem Wege).

	Procent Peptongehalt [4]
1. Nährbouillon	0,7
2. 20 Bouillon + 1 Fe (OH)³ .	0,7
3. 20 Bouillon + 3 „ „ .	0,7
4. 20 „ + 3 Zr. . .	0,6-0,07
5. Dialys. Nährbouillon .	0,95
6. Hiervon 10 ccm + 1,5 Fe. .	0,8
7. Dialys.Nährbouillon + 1,5Zr.	0,8

Ein geringer („physiologischer“) Salzgehalt wirkt demnach bei Adsorptionsversuchen conservirend auf Eiweisslösungen.

Dieses Resultat liefert neues Material zur Beantwortung der Frage, welche physikalische Bedeutung dem Kochsalzgehalt des Organismus zuzuschreiben ist. Es ist bekannt, dass der Salzgehalt der Körperflüssigkeiten zunächst den Zweck erfüllt, diese isotonisch mit dem flüssigen

1) Zur Analyse wurden je 2 ccm Serum mit 100 ccm Wasser verdünnt, bis zum Sieden erhitzt und mit ca. 1 ccm 1/20 N.-Essigsäure gefällt, der Niederschlag wurde bei 100° getrocknet und gewogen.

2) Die Dialyse wurde steril durchgeführt und solange fortgesetzt, bis in der äusseren Flüssigkeit Chlor nicht mehr nachzuweisen war.

3) Nach dem Schütteln liess sich das Serum von Fe. und Zr. durch Centrifugiren und Filtriren nicht völlig klar abtrennen; indessen war die in dem Filtrat vorhandene Oxydmenge, wie der Aschengehalt des ganzen Niederschlages bewies, analytisch unerheblich.

4) Methode: 2 ccm mit 10 ccm Wasser verdünnt, mit Phosphorwolframsäure gefällt, mit 50 ccm 1/10 N. HCl gewaschen, in 20 ccm 10 pCt KOH gelöst und nach der modificirten Methode von Schmidt (Mülheim), Kutscher, Seemann, Loewi, colorimetrisch geprüft.

Zellinhalte zu machen; innerhalb einer Lösung geringeren osmotischen Druckes würden die Zellwände zersprengt werden (vgl. Hämolyse durch reines Wasser). Wie sich nunmehr zeigt, scheint die Anwesenheit des Kochsalzes des Weiteren auch die Möglichkeit des Eiweisstransportes zu bedingen und somit eine entscheidende Rolle bei der Ernährung zu spielen; denn es leuchtet ein, dass bei seiner Abwesenheit das Serumalbumin in ähnlicher Weise von den colloïdalen Gefässwandungen des Organismus weitgehend adsorbirt werden würde, wie von den anorganischen Hydrogelen. Die von Ramsden bereits aufgeworfene Frage, „weshalb im circulirenden Blut keine Spur von mechanischer Coagulirung vorhanden ist, obgleich es sicher einer genügend starken Bewegung ausgesetzt ist", dürfte somit beantwortet werden können.

Der Umstand, dass es bisher weder einwandsfrei gelungen ist, aus den Reactionsproducten echter Antitoxine und Toxine, noch aus den hier behandelten Producten der anorganischen Stoffe und der Giftlösungen die reinen Stoffe zurückzugewinnen, ferner die Thatsache, dass ein Adsorptionsvermögen von analytischem Belang zwischen Hydrogelen und den fraglichen Eiweisslösungen unter normalen Bedingungen kaum existirt, führt zu der Meinung, dass eine reine Adsorptionshypothese zur Deutung der Erscheinungen nicht ausreicht. Man könnte eine solche zwar mit dem Hinweis darauf vertheidigen, dass die in Frage kommenden reactiven Stoffe nur in sehr kleiner Gewichtsmenge vorhanden sind, sodass der analytische Nachweis einer stofflichen Abnahme in der Lösung versagen muss; die vergeblichen Bemühungen, eine Reversibilität des Bindungsvorganges zu beweisen, würden damit aber nicht erklärt sein. Andererseits ist die Gesetzmässigkeit der Toxin-Antitoxinbindung, wie die Ungleichung von Ehrlich und die Hämolysin-Antihämolysincurven von Arrhenius und Madsen zeigen, den bei reinen Adsorptionserscheinungen zu Tage tretenden Regeln ungemein verwandt. Eine ungezwungene und zugleich der Vielseitigkeit der Erscheinungen Rechnung tragende, weit gefasste Deutung ergiebt sich aber, wenn man, wie dies von uns bereits befürwortet worden ist, die „Neutralisirungsvorgänge" in zwei Processe zerlegt.

Im ersten Stadium wird toxisches Material von dem Antikörper (specifischer Antikörper — Antitoxine; generelle Antikörper — gewisse Colloïde) durch Adsorption gebunden. Dieser Vorgang verläuft nach den allgemeinen Erfahrungen der Colloïdchemie in Abhängigkeit von der Beschaffenheit und der Concentration der Reagentien.

Im zweiten Stadium zerfällt der adsorbirte organische Stoff und zwar schneller, als in freiem Zustande.

Man kann sich, worauf in diesem Zusammenhange bereits Nernst[1]) hingewiesen hat, diesen Vorgang an dem Beispiel der Wasserstoffsuperoxydzersetzung durch fein vertheiltes Platin veranschaulichen. In diesem Falle folgt aller Wahrscheinlichkeit nach einer primären Verdichtung des Wasserstoffsuperoxyds auf dem Metall, die analytisch nicht nachweisbar zu sein braucht, eine secundäre schnellere Zersetzung des condensirten und somit in höherer Concentration, als vorher, vorhandenen Stoffes.

---

1) Z. f. Elektrochem. 10, 379 (1904).

Man pflegt diese condensirende Wirkung des Metalls bekanntlich in das grosse Capitel der katalytischen Wirkungen einzurechnen.

Welches Gesammtbild die Giftzerstörung in jedem Falle bietet, wird offenbar von dem Verhältnisse der verschiedenen Geschwindigkeiten beider erwähnter Vorgänge abhängen. Ist die Adsorptionsgeschwindigkeit gegen die Zersetzungsgeschwindigkeit gross, so wird man bei quantitativen Versuchen die Adsorptionsregeln bestätigt finden (Toxin, specifisches Antitoxin).

Ist das Umgekehrte der Fall (Wasserstoffsuperoxydkatalyse; Toxine, generelle Antikörper), so wird eine der Menge des Antikörpers im einfachsten Falle proportionale Vergrösserung der Zersetzungsgeschwindigkeit zum Ausdrucke kommen. Es scheint uns wesentlich, zu betonen, dass hiernach die „Toxinneutralisirung" den Erscheinungen der chemischen Dynamik, nicht aber den Gleichgewichtserscheinungen zuzureihen ist.

IV.

Aus Behringwerk (in Marburg).

Ultramikroskopische Bakterien-Photogramme.

Von

Dr. C. **Siebert.**

(Mit 10 Abbildungen.)

Der von Siedentopf und Zsigmondy construirte Apparat zur Sichtbarmachung ultramikroskopischer Theilchen[1]) macht in colloidalen Lösungen solche kleinsten Theilchen sichtbar, welche bisher selbst mit Hilfe der stärksten Vergrösserungen nicht wahrnehmbar waren. Es gelingt auf diesem Wege Theilchen bis zu einer Kleinheit von wenigen $\mu\mu$ zum Augenschein zu bringen.[2])

Diese erhöhte Leistungsfähigkeit in der mikroskopischen Analyse wird ermöglicht durch focale seitliche Beleuchtung des Untersuchungsobjects. Je grösser die Differenz zwischen den Brechungsexponenten der colloidal gelösten Theilchen und der sie umgebenden Flüssigkeit ist, desto heller erscheinen die wahrnehmbaren Theilchen und desto schärfer sind sie sichtbar. Daraus folgt, dass abgesehen von der Intensität der Lichtquelle und der Grösse der im Gesichtsfeld vorhandenen Theilchen auch ihre Structur für die Sichtbarkeit mit ins Gewicht fällt.

Dazu kommt vielleicht noch ein vierter Factor, welcher gegeben wird durch die dynamischen Beziehungen der sichtbar zu machenden Körperchen zu dem Medium, in welchem sie suspendirt sind.

---

1) Wir nennen den zur Untersuchung von Flüssigkeiten bestimmten Apparat Ultra-Apparat, die Einrichtung zur Untersuchung von Deckglaspräparaten Ultra-Mikroskop, verstehen aber unter ultramikroskopischen Arbeiten zusammenfassend die Untersuchungen mit jedem der beiden Instrumente.

2) Ueber diese Untersuchungsmethode sind folgende Publicationen zu meiner Kenntniss gelangt: Siedentopf u. Zsigmondy, Annalen der Physik. 4. Folge. Bd. 10. 2. v. Behring, Beiträge zur experimentellen Therapie. Heft 7. 3. Raehlmann, Münchner med. Wochenschr. 1903. No. 48. 4. Raehlmann, Münchner med. Wochenschrift. 1904. No. 2. 5. Römer, mit Nachwort von E. v. Behring, Berliner klin. Wochenschr. 1904. No. 9. 6. Raehlmann, Deutsche med. Wochenschrift. 1904. 7. Much, Römer, Siebert, Zeitschr. für diätetische und physikalische Therapie. 1904. 8. Leonor Michaelis, Deutsche med. Wochenschr. 1904. N. 42. 9. W. Biltz, Nachr. Gött. Ges. Wiss. 1904. Heft 4. 10. Z. Gatin-Gruzewska und W. Biltz. Arch. ges. Physiol. 1904. Bd. 105. S. 115. 11. C. Zeiss, Jena: Druckschriften Sign. M. 164.

Was wir an diesem „Ultraapparat" sehen, das sind nicht eigentlich die corpusculären Elemente, sondern ihre Beugungsscheibchen, sodass wir ein klares Bild von der Gestalt und von den Dimensionen der sichtbaren Theilchen im Ultraapparat nicht erhalten können.

Um mit Hilfe der seitlichen Beleuchtung Bakterien in Deckglaspräparaten zu Gesicht zu bringen, hat Siedentopf[1]) die Beleuchtung in der Weise geändert, dass die Hauptstrahlen des abgebeugten Lichtes in der Verlängerung der Richtung der beleuchtenden Strahlen liegen. Es resultirt dann eine Anordnung, die im Prinzip als Dunkelfeldbeleuchtung bekannt ist, die sich aber in der Anordnung von der üblichen Anwendungsweise dadurch unterscheidet, dass die Abblendung der beleuchtenden Strahlen in vollkommenster Weise an der Frontlinie des zur Beobachtung benutzten Immersionsobjectivs (Apochromat von 2,0 mm Brennweite und 1,30 num. Apertur) vorgenommen wird. Passend zu der zweckmässig dimensionirten Abblendung an der Frontlinse wirkt die Beleuchtung eines besonderen, als Condensor benutzten, Mikroskop-Systems, welches centrirbar und fein einstellbar ist.

Es gelingt mit Hilfe dieses „Ultra-Mikroskops", im ungefärbten Präparat kleinste Organismen zu differenciren, die mit den bisherigen Hilfsmitteln wegen ihrer Kleinheit nicht deutlich zu sehen waren.

Die zur Beobachtung kommenden Objecte erscheinen um so deutlicher, je grösser die Differenz zwischen dem Brechungsexponenten des Untersuchungsobjectes und des dasselbe einschliessenden Mediums ist. Bei gefärbten Präparaten habe ich sehr gute Resultate mit Fuchsin und Einbettung in Canadabalsam erhalten, bei ungefärbten trockenen Präparaten erscheint mir die von Günther für Geissel-Untersuchung angegebene Benutzung der Luft als einschliessendes Medium die besten Resultate zu geben. Ich gehe hierbei so vor, dass ich eine sehr geringe Menge Bakterienmaterial in einem Tropfen Wasser auf dem sorgfältig gereinigten Deckglas ausbreite, lufttrocken werden lasse, und zwischen Deckglas und Objectträger einen Rahmen aus Papier befestige. —

Die ultramikroskopischen Bilder solcher ungefärbten Präparate stehen an Deutlichkeit den mit Fuchsin gefärbten nicht nach.

Vom dunklen Hintergrund heben sich die Bakterien als hell leuchtende scharf umränderte Gebilde ab, bei denen der schwarze Rand dem Contur des Mikroorganismus entspricht.

Dieser schwarze Rand entsteht nach den Abbildungsgesetzen selbstleuchtender ultramikroskopischer Theilchen, nach denen sich ein Punkt als ein Scheibchen abbildet, vom Durchmesser $\frac{\lambda}{\alpha}$, wo λ die Wellenlänge des benutzten Lichtes und α die Apertur des zur Beobachtung benutzten Mikroskop-Objectivs ist. Jedes helle Scheibchen wird umgeben von einem feinen schwarzen Ring, welcher, beugungstheoretisch gesprochen, dem ersten Minimum entspricht. Dieses wird umrahmt von einem zweiten spectral zerlegten Maximum, hierauf folgt wieder ein Minimum usw. mit schnell abnehmender Intensität. Eine derartige Abbildung leuchtender,

1) H. Siedentopf, Berliner klin. Wochenschrift 1904, No. 32 und Journ. Roy. Micr. Society. London. 1903. S. 573.

ultramikroskopischer Punkte entspricht der Abbildung von Sternen im Teleskop. Die Sterne erscheinen ja auch nicht als Punkte, sondern als helle Beugungsscheibchen, umgeben von schwarzen und hellen Ringen.

Beim Photographiren erhält man bei scharfer Einstellung nur das centrale Maximum und daneben das erste Seitenminimum und das erste Seitenmaximum, was man an den Photogrammen erkennen kann. Die geringste Drehung der Mikrometerschraube lässt das Bild verschwommen und mit einer grösseren Zahl von Ringen umgeben erscheinen. Wenn man erwägt, dass eine Hebung des Mikroskop-Tubus um 1 μ das mit dem Ocular beobachtete Bild um 8 mm längs der Tubusachse verschiebt[1]), so ergiebt es sich von selbst, dass nur bei schärfster Einstellung ein klares Bild zu erhalten ist.

Meine Untersuchungen mit dem Ultramikroskop erstreckten sich zuerst auf gefärbte Mikroorganismen, später habe ich die Untersuchung ungefärbter Präparate angeschlossen.

I. Tuberkelbacillen. Die Abbildung 1 stellt mit Fuchsin gefärbte Tuberkelbacillen (Cultur Tb. 1 vergl. Römer, Ueber Tuberkelbacillenstämme versch. Herkunft. Heft 6 dieser Beiträge) dar und stammt von einem Präparat, in dem ähnliche Gebilde, wie sie auf dem Photogramm wiedergegeben sind, in grosser Zahl vorhanden sind. Hierbei erscheinen Bakterien durch seitliche Sprossung verzweigt. Man kann freilich unter Berücksichtigung der complicirten optischen Vorgänge, die sich bei den ultramikroskopischen Beobachtungen abspielen, nicht ohne Weiteres an der Hand solcher Bilder mit voller Bestimmtheit behaupten, dass es sich um eine echte Verzweigung handelt. Es könnte ja auch durch Ueber- oder Nebeneinanderliegen zweier Bacillen eine Verzweigung vorgetäuscht werden. Eine derartige Möglichkeit liegt vor, wenn der gegenseitige Abstand zweier Organismen weniger als $1/4$ μ beträgt. Erst bei grösserem Abstand kann der schwarze Contur nicht mehr gleichmässig scharf erscheinen.

Im Bild 2 ist eine 14 Tage alte Arloing'sche Tb.-Cultur wiedergegeben, bei der ebenfalls Verzweigungen zu beobachten sind. Beachtenswerth ist, dass die einzelnen Bacillen hier grösser erscheinen, als die der Tb. 1 Cultur.

II. Diphtheriebacillen. Bei den in Abbildung 3 und 4 dargestellten, mit Fuchsin gefärbten Diphtheriebacillen kommt die staketenförmige Anordnung zum Ausdruck, ferner sind in Bild 3 zahlreiche Verzweigungen zu bemerken.

Allgemein ist noch hervorzuheben, dass im Protoplasten auch anderer Bakterien oft hellleuchtende Punkte auftreten, die im gefärbten Präparat intensiver gefärbt erscheinen. Dies kommt bei den Diphtheriebacillen besonders deutlich bei den Babes-Ernst'schen Körperchen zur Erscheinung.

Die in Abbildung 5 wiedergegebenen, nicht gefärbten Diphtheriebacillen sind einer sehr virulenten Cultur entnommen.

---

1) Nach bekannten dioptrischen Gesetzen gemäss dem Quadrat des Quotienten von Bildentfernung (180 mm) durch Brennweite (2 mm).



III. Milzbrandbacillen. Die Bilder 6 und 7 zeigen eine stark virulente, Bild 8 eine aus dieser gezüchtete, sehr schwach virulente Milzbrandcultur (vergl. v. Behring u. Much, „Ueber die Beziehungen der Milzbrandbacillen zu endothelialen Zellen im Mäusekörper und Meerschweinkörper“, Deutsche Med. Wochenschr. 1904. No. 1.) Die eintägige Cultur (Abb. 6) lässt neben den einzelnen Bacillen beginnende Fädchenbildung und ausgebildete Fäden von gleichmässiger Form erkennen; Sporen sind noch nicht vorhanden. In Abb. 7 zeigt dieselbe Cultur nach 5 tägigem Wachsthum beginnende Auflösung der Fäden und sowohl freie als auch in den Fäden liegende stark leuchtende Sporen. Dagegen bildet die avirulente Cultur (Abb. 8) nach 4 tägigem Wachsthum gleichmässige, zusammenhängende Fäden und lässt vielleicht den Beginn von Sporenbildung erkennen.

IV. Zwei Tetanussporen sind in Bild 9 wiedergegeben. Die hellleuchtende Spore in der Mitte des Gesichtsfeldes ist noch umgeben von aufgeblähter Hüllsubstanz des Bacillus, dessen Protoplast sich zur Spore verdichtet und an das eine Bacillenende zurückgezogen hat; die übrige Hüllsubstanz ist in ihrer ursprünglichen Länge noch eben erkennbar geblieben als leerer Schlauch ohne protoplasmatischen Inhalt.

V. Bacterium coli, das in Abbildung 10 dargestellt ist, wurde einer aus Milch gezüchteten Cultur entnommen.

Abgeschlossen im December 1904.
Ausgegeben am 5. Januar 1905.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.

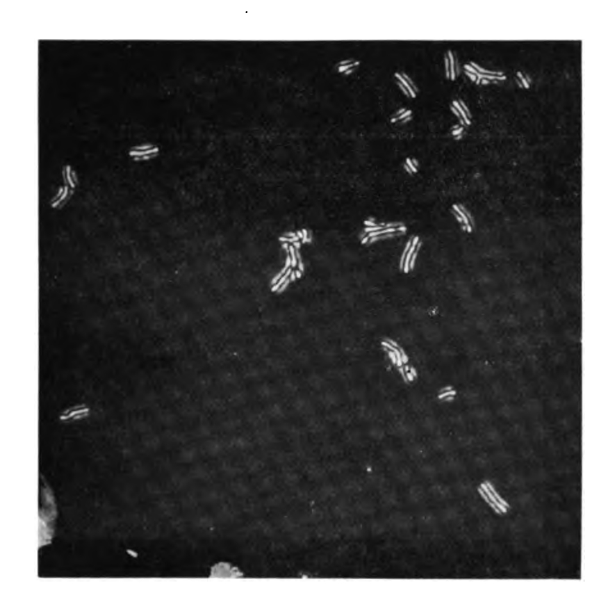


Abbildung 1. Tuberkelbacillen mit Verzweigung.
45 tägige Cultur, mit Fuchsin gefärbt. Vergrösserung 2400fach.
(Rechts oben ein Bacillus mit seitlichem Spross.)

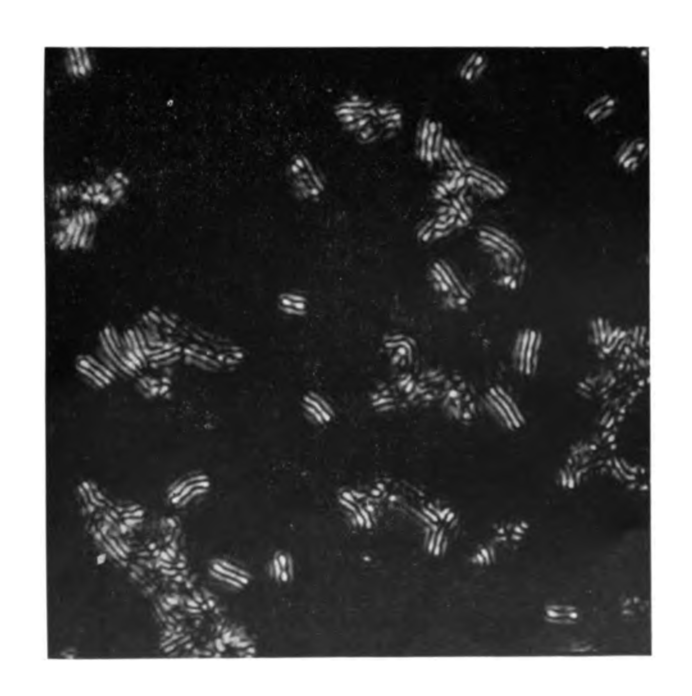


Abbildung 2. Tuberkelbacillen (Arloing.)
14 tägige Cultur, ungefärbt, Vergrösserung 2400 fach.

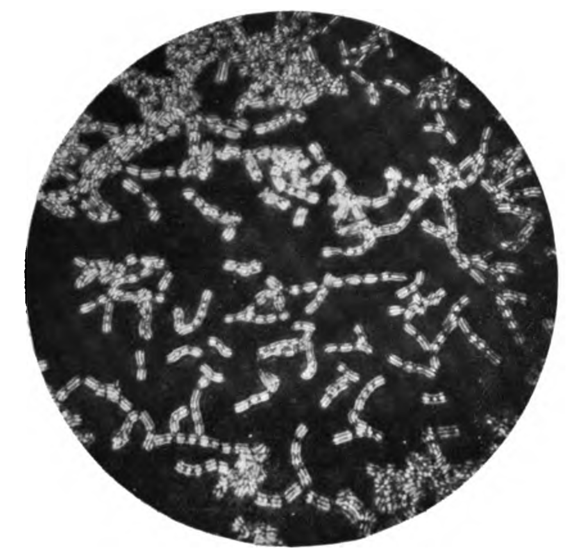


Abbildung 3. Diphtheriebacillen.
mit Fuchsin gefärbt, Vergrösserung 2400fach.



Abbildung 4. Diphtheriebacillen.
8tägige Cultur, mit Fuchsin gefärbt, Vergrösserung. 1200fach.

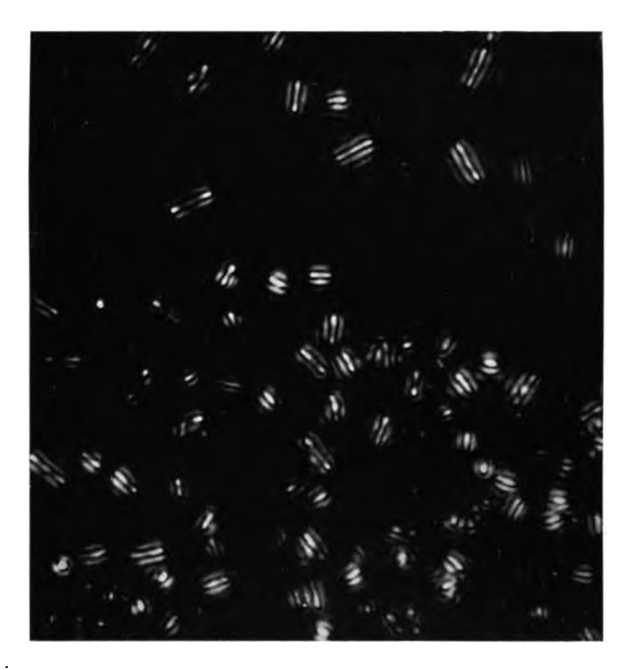


Abbildung 5. Virulente Diphtheriebacillen.
2tägige Cultur, ungefärbt, Vergrösserung 2400fach.

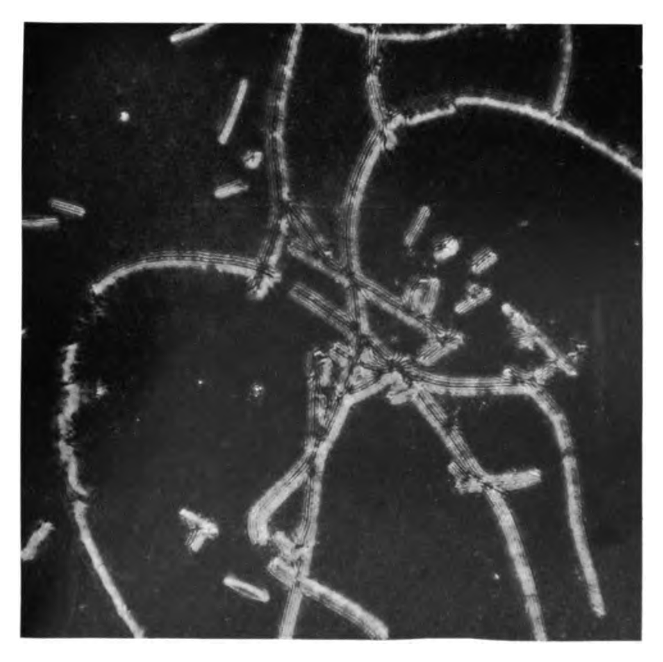


Abbildung 6. Virulente Milzbrandbacillen.
1tägige Cultur, ungefärbt, Vergrösserung.

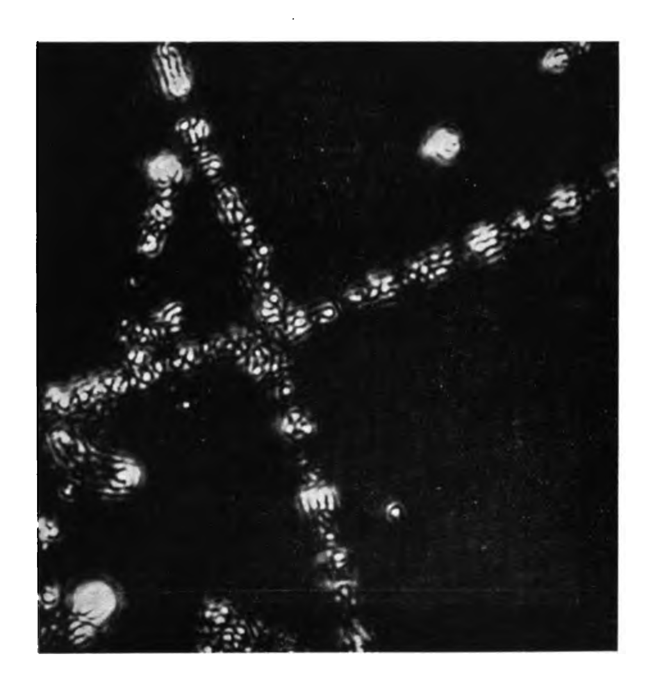


Abbildung 7. Virulente Milzbrandbacillen.
5tägige Cultur, ungefärbt, 2400fache Vergrösserung.

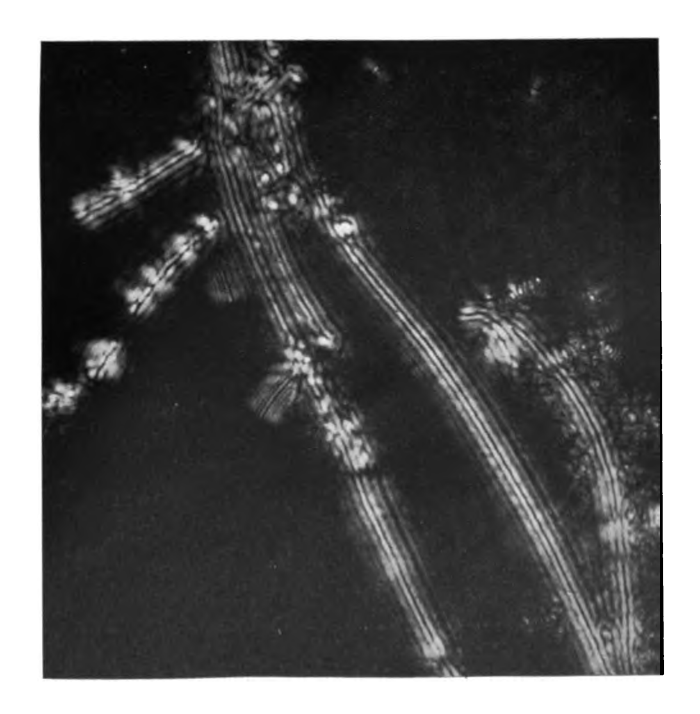


Abbildung 8. Nicht virulente Milzbrandbacillen.
4tägige Cultur, ungefärbt, Vergrösserung 2400fach.



Abbildung 9. Tetanussporen
von 20tägiger virulenter Cultur, ungefärbt. Vergrösserung 2400fach.

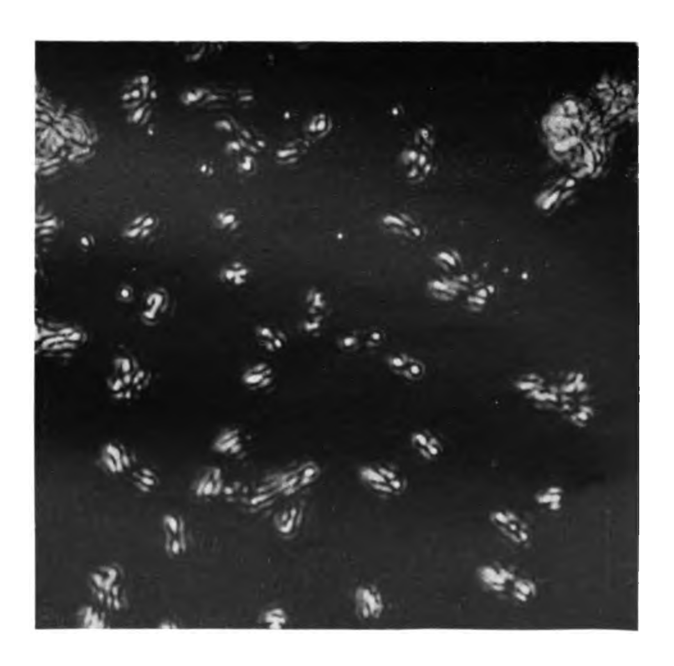


Abbildung 10. Bacterium Coli.
6stündige Cultur, ungefärbt, Vergrösserung 2400fach.

Moderne phthisiogenetische

und

phthisiotherapeutische Probleme

in historischer Beleuchtung.

Von

Prof. E. v. Behring
Wirklichem Geheimen Rath

Marburg 1905.
Selbstverlag des Verfassers.

Moderne phthisiogenetische und phthisiotherapeutische Probleme.

Widmung und Vorwort.

Widmung.

In absehbarer Zeit, voraussichtlich vor Ablauf des Jahres 1906, werde ich ein neues Tuberkulosemittel den Fachgenossen zur Prüfung übergeben, an dessen Nutzbarmachung zur Bekämpfung der menschlichen Lungenschwindsucht ich seit längerer Zeit arbeite.

Die Entdeckung dieses neuen Mittels, welches ich vorläufig „Tx" nenne, und dessen präventiv-therapeutische und curativ-therapeutische Leistungsfähigkeit in Thierversuchen jetzt schon sichergestellt ist, steht in intimem Zusammenhang mit meinen Studien über die therapeutischen Wirkungen meines Bovovaccin's beim Rindergeschlecht. Der Tx-Stoff ist aber dadurch vom Bovovaccin fundamental verschieden, dass er nicht-reproduktionsfähig ist.

Mit Rücksicht auf die üblen Erfahrungen persönlicher Art, die ich deswegen mit dem Bovovaccin gemacht habe, weil ich seine Herkunft und Herstellungsweise — gelegentlich meines Nobel-Vortrages vor 4 Jahren in Stockholm — sofort bekannt gab, werde ich mir in Bezug auf die Angaben über die Gewinnung meines Tx-Stoffes eine grössere Reserve auferlegen müssen. Die Gesundheit auch des stärksten Mannes verträgt auf die Dauer nicht die Durchführung von Prioritätskämpfen und die durch industrielle Concurrenz auferlegten Kämpfe neben der Leistung von aufreibender produktiver Arbeit.

Um so mehr fühle ich die Verpflichtung, denjenigen Sachverständigen, welche die wissenschaftliche und praktische Prüfung der Eigenschaften und Wirkungen meines neuen Mittels übernehmen wollen, in diesem Buche alle Daten an die Hand zu geben für die Beurtheilung der Gesichtspunkte, von denen aus dieses Mittel richtig gewürdigt werden kann. Die Möglichkeit, an der Vervollkommnung des von mir aufgefundenen neuen tuberkulose-therapeutischen Heilprincips ohne Rast, doch ohne Hast fortarbeiten zu können, verdankte ich bisher dem Geldgewinn-Antheil, welcher mir aus dem Verkauf des Diphtherieheilserums in früheren Jahren zugefallen ist, und dann dem Nobel-Preis vom Jahre 1901. Die Aufwendung von Geldmitteln im Interesse der

Durchforschung aller praktisch wichtigen Eigenschaften meines neuen Tuberkulosemittels hat inzwischen aber solche Dimensionen angenommen, dass beide vorgenannte finanzielle Hilfsquellen zur Durchführung meiner Organisationspläne nicht mehr ausreichen. Ich würde deswegen vermuthlich zu einer vorzeitigen industriellen Verwerthung des neuen Tuberkulosemittels gezwungen worden sein, wenn nicht die Königlich-Preussische Staatsregierung, zufolge der Initiative Seiner Excellenz des Herrn Ministerialdirektors Dr. Althoff, und unter wohlwollendster Protektion des Herrn Reichskanzlers, des Herrn Kultusministers und des Herrn Finanzministers, die Sorge für die Sicherstellung des Lebensunterhalts einiger meiner wissenschaftlichen Mitarbeiter und meiner Laboratoriumsdiener, sowie die Sorge für die thierexperimentelle Fortführung der therapeutischen Arbeiten auf dem Gebiet der Diphtherie und des Tetanus, abgenommen hätte, seitdem infolge der von mir beantragten und staatlicherseits durchgeführten Verbilligung des Diphtherieheilserums die Deckung dieses Ausgabe-Etats aus privaten Mitteln mir nicht mehr möglich ist.

Ausser dieser, der amtlichen Initiative zu verdankenden materiellen staatlichen Unterstützung meiner therapeutischen Bestrebungen, habe ich dem um unser Universitätswesen, insbesondere aber auch um die Reform unserer medicinischen Staatsinstitute, so hochverdienten Ministerialdirektor Dr. Althoff zu danken für seine persönliche Antheilnahme an meinen Arbeiten während eines Zeitraums von nunmehr 14 Jahren.

Während der letzten 14 Jahre hat es kaum einen Zeitpunkt gegeben, wo ich nicht einen so verständnissvollen, thatkräftigen, und — wie ich hinzufügen kann — geradezu freundschaftlichen Rückhalt an Excellenz Althoff gefunden hätte, dass ich es nicht anders, wie eine providentielle Fügung ansehe, die in seiner Person mich im Wechsel der Zeit bei unserer hohen Staatsregierung einen ruhenden Pol finden liess.

Durch die Widmung des vorliegenden Buches möchte ich meinem hochverehrten Gönner zum Ausdruck bringen, dass er mehr als sonst jemand Antheil hat an dem bisherigen Gelingen meiner tuberkulose-therapeutischen Pläne.

Marburg, den 1. Oktober 1905

E. v. Behring.

Vorwort.

Seit vielen Jahren bin ich mit tuberkulosetherapeutischen Studien beschäftigt, als deren erste Frucht ich im Jahre 1901 in Stockholm eine neue Methode zur Bekämpfung der Rindertuberkulose bekannt gegeben habe. Im Januar-Heft der „Deutschen Revue" 1905 habe ich die Prioritäts-Angelegenheit in der homöotherapeutischen Rindertuberkulose-Bekämpfung mit folgenden Worten zusammengefasst:

„Es spricht für die Wichtigkeit einer Erfindung auf dem Gebiete des Denkens, des Könnens und des Seins — welche letztere Art von Erfindung man als Entdeckung bezeichnet —, wenn Urheberrechte von vielen Seiten angemeldet werden. So darf ich es wohl auch als günstiges Zeichen betrachten, wenn meine Mitteilung von der Auffindung eines zur Tuberkuloseschutzimpfung von Rindern geeigneten Impfstoffes nicht bloss das Interesse der Fachgenossen und der Laienkreise in Anspruch nimmt, sondern auch allerlei Prioritätsanmeldungen gezeitigt hat.

Nach meiner Kenntnis der Sachlage würde ein Gerichtshof von der Art der Patentämter keine dieser Prioritätsanmeldungen berücksichtigen können.

Um späteren Legendenbildungen auf diesem Gebiet vorzubeugen, habe ich mir die Mühe gemacht, aktenmässig das hierhergehörige Material zusammenzustellen.

Kurz zusammengefasst gestaltet sich das Ergebnis folgendermassen:

Mit dem Gedanken, die Rindertuberkulose mit Hilfe der bei andern Infektionskrankheiten wirksam gefundenen Methoden — nämlich mit Hilfe des Jenner-Pasteur'schen Prinzips der iso- und homöotherapeutischen Schutzimpfung,[1]) oder mit Hilfe meines Prinzips der Antikörperbehandlung — zu bekämpfen, werden sich vermuthlich erfinderische Köpfe in aller Welt beschäftigt haben, und an vielen Orten ist sicherlich dieser Gedanke auch experimentell verfolgt worden. Wenn wir uns aber an das bei Prioritätsansprüchen bisher als allgemeingültig betrachtete Kriterium der Publikationstermine halten, dann sind folgende Daten zu berücksichtigen.

Am 12. Dezember 1901 habe ich in Stockholm einen Vortrag gehalten über gelungene Schutzimpfungen von Rindern gegen Tuber-

---

1) Das isotherapeutische Prinzip, demzufolge dasselbe Agens zur Immunisierung benutzt wird, welches die zu bekämpfende Krankheit erzeugt, wird von der Natur im epidemiologischen und epizootischen Experiment verwirklicht, wenn beispielsweise Menschen, die mit Pockenvirus, Malaria-, Scharlach-, Masern-, Syphilis-, Typhus-, Cholera-, Pest- u. s. w. -Virus ohne unser Zutun infiziert worden sind, mit dem Leben davonkommen und hinterher ungestraft neuen Infektionen ausgesetzt werden können. Dieses isotherapeutische Prinzip läuft aber häufig genug übel aus, indem es zahlreiche Menschenleben kostet.

Es ist das unsterbliche Verdienst Jenners, dass er das homöotherapeutische Prinzip (ὅμοιον d. h. gleichartig) bei den Pocken an die Stelle des isotherapeutischen Prinzips (ἴσον d. h. gleich) gesetzt hat. Das homöotherapeutische Immunisierungs-

kulose (Perlsucht) nach demjenigen homöotherapeutischen Immunisierungsprinzip, welches zuerst von Jenner bei den Pocken, und dann von Pasteur, ausser bei mehreren Tierkrankheiten, bei der Tollwut des Menschen mit Erfolg angewendet worden ist.

Nachdem ich dann im Jahre 1902 (im fünften Heft meiner „Beiträge zur experimentellen Therapie") verschiedene Modifikationen dieses Immunisierungsprinzips genau beschrieben hatte, erschien am 15. Januar 1903 die wertvolle Arbeit des holländischen Veterinärprofessors Thomassen, die meine Mittheilungen im wesentlichen bestätigte. Am 10. September 1903 — **also 2 Jahre nach meiner ersten Publikation** — publizierte dann Neufeld aus dem Kochschen Berliner Institut für Infektionskrankheiten eine meine Immunisierungsergebnisse gleichfalls bestätigende Arbeit. Seitdem wächst die Zahl der Bestätigungen rapide. Gegenüber irreführenden Angaben in der Literatur (Kolle, Pröscher, Spengler und andre) betreffend die Prioritätsfrage, verdient die Tatsache hervorgehoben zu werden, dass vor meinen Mitteilungen in Stockholm und im fünften Heft meiner „Beiträge" gelungene Rinderimmunisierungen nicht bekannt gegeben worden sind, auch nicht von dem englischen Tierarzt M'Fadyean, dessen Publikationen in The Journal of Comparative Pathologie and Therapeutics 1901/1902 ich aufs sorgfältigste durchstudiert habe (nachdem Neufeld diesem Autor die Auffindung einer der meinigen ähnlichen Rinderimmunisierungsmethode zugeschrieben hatte), ohne irgendwelche Anhaltspunkte zu finden, aufgrund derer der Name M'Fadyean in die Reihe solcher Forscher aufgenommen werden könnte, welche Rinder mit von Menschen stammenden Tuberkelbazillen gegen Perlsucht immunisiert haben. Uebrigens hat M'Fadyean selbst eine Priorität in dieser Angelegenheit nicht in Anspruch genommen".

---

prinzip ist bekanntlich von Hahnemann im homöopathischen Heilprinzip popularisiert und wissenschaftlich diskreditiert worden.

Erst dem genialen Eingreifen Pasteurs, der bekanntlich kein Mediziner war, ist es zuzuschreiben, dass in der medizinischen Wissenschaft der isotherapeutische und homöotherapeutische Gedanke wieder zu Ehren kam.

Eine Unterart des homöotherapeutischen Prinzips, die dadurch charakterisiert wird, dass zur Schutzimpfung und Heilimpfung nicht ein belebter Krankheitsstoff, sondern ein von diesem abstammendes unbelebtes Gift gewählt wird, versuchte Robert Koch in seiner Tuberkulinbehandlung nutzbar zu machen, und nicht wenige Autoren halten jetzt noch daran fest, dass die menschliche Tuberkulose mit dem Kochschen Tuberkulin wirksam bekämpft werden kann.

Sicher kann man mit der homöotherapeutischen Giftbehandlung bei der Diphtherie, beim Tetanus und bei manchen andern Infektionen positive Immunisierungsresultate bekommen. (Isotoxische Therapie).

Was die Tuberkulose angeht, so unterliegt es keinem Zweifel, dass man von Pferden und von andern Tieren durch systematisch gesteigerte Tuberkulinbehandlung ein antitoxisches Serum gewinnen kann (Antituberkulin); ich selbst habe diesbezügliche Angaben schon im Jahre 1895, gelegentlich eines Vortrages auf der Naturforscherversammlung in Lübeck, gemacht. Dieses Antituberkulin hat aber keine Schutz- und Heilwirkung gegenüber der Tuberkulose, wie jetzt wohl allgemein anerkannt wird. Nur der Genueser Kliniker Maragliano scheint unentwegt an der Hoffnung auf eine wirksame Antituberkulinbehandlung tuberkulosekranker Menschen festzuhalten, obwohl er meines Wissens noch kein einziges beweiskräftiges Tierexperiment zugunsten dieser Hoffnung mitgeteilt hat.

Meine eignen Arbeiten auf dem Gebiete der Tuberkulosetherapie rechnen mit dem homöobakteriellen und antibakteriellen Schutz- und Heilprinzip.

Für diejenigen Leser, welche über den gegenwärtigen Stand der Rindertuberkulosebekämpfung nach der von mir angegebenen Methode nicht unterrichtet sind, lasse ich im Folgenden das Circular abdrucken, welches vom Marburger „Behringwerk“ dem für praktische Zwecke zur Versendung gelangenden Impstoff „Bovovaccin“ beigelegt wird.

Behring's „Bovovaccin“ als Mittel zur Rindertuberkulosebekämpfung, nebst Anweisung für die Ausführung der Schutzimpfung.

I.

Der Bovovaccin besteht aus getrockneten Tuberkelbacillen, welche von einer Kultur herstammen, die seit dem Jahre 1895 auf das genaueste in ihrem Verhalten gegenüber Rindern geprüft worden ist. An tausenden von Rindern, die mit dieser Kultur geimpft worden sind, ist ihre **Unschädlichkeit** bei der vorgeschriebenen Dosierung und Applikationsweise (cfr. Gebrauchsanweisung) erwiesen. Wir können mit Bestimmtheit versichern, dass die von einigen Autoren berichteten Fälle von sogenannter Impftuberkulose nichts anderes sind, wie tuberkulöse Erkrankungen infolge von Infektionen vor der Schutzimpfung. Noch niemand ist imstande gewesen, bei gesunden Rindern mit dem Bovovaccin allgemeine Tuberkulose und Perlsucht zu erzeugen.

Der Uebergang von den Tuberkelbacillen des Bovovaccin in die Milch der zu Kühen herangewachsenen Impflinge ist vollkommen ausgeschlossen. Nachweislich verschwinden die Bovovaccin-Tuberkelbacillen aus dem Blut der geimpften Kälber einige Tage nach erfolgter Impfung. Da aber die Kälber-Schutzimpfung im Alter von 6 Monaten beendigt ist, so vergehen bis zum Beginn der ersten Melkperiode $1\frac{1}{2}$—2 Jahre. Nur schlecht unterrichtete Kritiker können daher die Möglichkeit des Uebergangs von Tuberkelbacillen in die Kuhmilch infolge der von v. Behring in die landwirthschaftliche Praxis eingeführten Schutzimpfung in Erwägung ziehen.

II.

Die Beweise für den **Nutzen der Behring'schen Kälber-Schutzimpfung** gegen Tuberkulose haben mit der Zahl der Schutzimpfungen und mit dem Alter der Impflinge an Uberzeugungskraft immer mehr zugenommen.

Anfänglich musste man sich mit der experimentellen Feststellung des Impferfolgs in Institutsstallungen begnügen. In dieser Beziehung lässt sich folgendes sagen:

Auch wenn die virulentesten Tuberkelbacillen, welche wir bis jetzt kennen, in grosser Menge (0,01 gr) in die Blutbahn ein-

gespritzt werden, erweisen sich die mit dem Bovovaccin vorbehandelten Rinder widerstandsfähiger, als nicht vorbehandelte Kontrolrinder; sie werden durch die typische Schutzimpfung aber ebensowenig absolut immun, wie die nach Pasteur schutzgeimpften Schafe gegenüber der Fütterung mit grossen Dosen von Milzbrandsporen und gegenüber massiven Impfungen unter die Haut und in die Blutbahn, trotzdem sich bekanntlich die Pasteursche Milzbrand-Impfung in der Praxis durchaus bewährt hat. Auch gegen Pocken vaccinierte Menschen können durch Infektion mit stark virulentem Pockenvirus noch variolakrank gemacht werden, und selbst der überzeugteste Anhänger der Schutzpockenimpfung dürfte sich nur schwer am eigenen Leibe zu einer Einspritzung von Pockenvirus in die Blutbahn bereit finden lassen.

Zum Zweck der experimentellen Feststellung des Impfschutzes empfiehlt sich die Einbringung von Perlsuchtmaterial unter die Haut. Controlthiere bekommen danach ausgedehnte tuberkulöse Heerderkrankung an der Infektionsstelle, Anschwellung der benachbarten Drüsen und die Zeichen einer fortschreitenden tuberkulösen Allgemeininfektion, während die Impflinge eine derartige Infektion ohne Schaden überstehen.

Zum Zweck einer schwächeren Probeinfektion empfehlen wir bis auf weiteres unser „Bovin,“ welches dem Pasteur'schen II. Vaccin bei der Milzbrand-Schutzimpfung an die Seite gestellt werden kann und immunitäterhöhende Wirkung besitzt. Die Probeimpfung soll frühestens 3 Monate nach erfolgter Zweitimpfung vorgenommen werden. Das Bovin ist ein Rindertuberkulosevirus von mässiger Stärke, welches in der Dosis von 0,001 gr in 5 kcm 1°/$_0$ Kochsalzlösung unter die Haut an der Innenfläche eines Hinterschenkels einzuspritzen ist. Unsere Impflinge bekommen danach entzündliche Anschwellungen, welche nach einigen Tagen wieder verschwinden. Aus der Stärke und Dauer der Reaktion lassen sich praktisch wichtige Schlussfolgerungen ableiten in Bezug auf den Immunisierungserfolg der vorausgegangenen Impfungen mit dem Bovovaccin (I. Vaccin). Für Kontrollrinder ist das Bovin kein akut wirkendes Virus, sondern ruft einen chronisch verlaufenden Tuberkuloseprocess hervor, der, soweit wir bis jetzt urteilen können, erst nach mehreren Monaten manifest wird.

Um bei Kontrollrindern bei subkutaner Infektion einen schneller verlaufenden Infektionsprocess hervorzurufen, verwenden wir unser „Taurin.“

Dass die nach Behring's Methode typisch vorbehandelten Kälber gegenüber den in der Praxis vorkommenden Infektionen genügenden Impfschutz besitzen, darf jetzt schon als sicher gestellte Thatsache angesehen werden. Am meisten überzeugend sind für uns die auf dem Marbacher Behringgut beobachteten Impfresultate, auf welche in Folgendem Bezug genommen wird.

Anerkanntermassen sind Rinderheerden am meisten der Perlsuchterkrankung ausgesetzt, wenn sie in grossen Stallungen dicht

zusammengedrängt stehen, wenn ferner diese Stallungen schon viele Jahre ununterbrochen benutzt werden, und vor allem wenn sich Rinder mit sogenannter offener Tuberkulose (Lungencavernen, Eutertuberkulose, Genitaltuberkulose, Nierentuberkulose) im Stall befinden. Unter solchen Voraussetzungen macht erfahrungsgemäss die tuberkulöse Durchseuchung rapide Fortschritte, und wenn man derartige Heerden der Tuberkulinprüfung unterzieht, so findet man selten die Zahl der reagirenden unter 80%; ein beträchtlicher Prozentsatz der Rinder geht Jahr für Jahr an Tuberkulose zu Grunde, und selbst scheinbar gesunde Thiere im jugendlichen Alter lassen bei der Ausschlachtung unverkennbar die Zeichen der tuberkulösen Erkrankung erkennen.

Derartige ungünstige Stallverhältnisse lagen — abgesehen von mehreren Impfzentren in verschiedenen Ländern — insbesondere auch auf dem Marbacher Behringgut vor. Auf diesem wurden inmitten von Kühen, welche Lungentuberkulose hatten, husteten und in deren Milch sich Tuberkelbacillen nachweisen liessen, 20 schutzgeimpfte Kälber in einem ca. 50 Jahre alten Stall untergebracht. Einige Monate nach der zweiten Schutzimpfung reagirte bei der Tuberkulinprüfung kein einziges von den schutzgeimpften Rindern, während in demselben Stall von nicht geimpften 13 Rindern 3 an fortschreitender Lungentuberkulose verendeten und 3 ausgemerzt werden mussten. Die nach 3 Monaten wiederholte Prüfung der Impflinge fiel gleichfalls vollkommen negativ aus. Wir betrachten dieses Ergebnis als einen glänzenden Beweis zu Gunsten der ausreichenden Schutzwirkung desBehring'schen Bovovaccin, wenn dieser genau nach den Vorschriften der Gebrauchsanweisung zur Anwendung gelangt.

Uebrigens kann auf Grund von Erfahrungen an Impflingen, die frühestens 1 Jahr nach der letzten Schutzimpfung mit Tuberkulin geprüft wurden, in Aussicht gestellt werden, dass das Koch'sche Tuberkulin zur Ermittelung des Impferfolgs ein brauchbares Hilfsmittel ist.

Nicht weniger beweisend für die immunisirende Leistungsfähigkeit des Bovovaccin sind die Ausschlachtungen in manchen Impfbezirken, welche schon in genügender Zahl erfolgt sind, um die Behauptung berechtigt erscheinen zu lassen, dass solche Kälber, welche in noch nicht infiziertem Zustande schutzgeimpft sind, später auch in tuberkulosedurchseuchten Stallungen tuberkulosefrei bleiben.

Durch eine nicht geringe Zahl von Sektionsbefunden ist ferner wahrscheinlich gemacht worden, dass die Behring'sche Schutzimpfung auf den Verlauf des Tuberkuloseprozesses bei Kälbern, die zur Zeit der Schutzimpfung schon infizirt sind, aber sich noch im Incubationsstadium befinden, einen günstigen Einfluss ausüben kann und nicht selten zu vollkommener Heilung führt. Für eine Heilwirkung spricht auch der vortreffliche Gesundheits- und Ernährungszustand der Impflinge in tuberkulosedurchseuchten Stallungen, in welchen nicht geimpfte Controlkälber erfahrungsgemäss weniger gut gedeihen.

Bei Kälber, welche zur Zeit der Erstimpfung schon tuberkulöse Heerde in ihrem Organismus beherbergen, darf man auf einen Heilerfolg des Bovovaccin's nicht rechnen.

III.

Nach allem was wir bis jetzt wissen, wird der Impfschutz gegenüber den Gefahren der tuberkulösen Stallinfektion nicht blos 2 Jahre — was schon jetzt feststeht —, sondern für die ganze Lebenszeit ausreichen.

Es muss zugestanden werden, dass bisher Beweise für eine **lebenslängliche Immunitätsdauer** allenfalls für hochimmunisirte Rinder vorliegen, aber noch nicht für typisch mit dem Bovovaccin 2 mal in jugendlichem Alter vorbehandelte Rinder, welche bis jetzt das Alter von höchstens 3 bis 4 Jahren erreicht haben. Trotzdem lässt sich jetzt schon mit grosser Wahrscheinlichkeit behaupten, dass in der Regel eine erneute Schutzimpfung in vorgeschrittenem Lebensalter nicht erforderlich sein wird. Für diese Voraussage lassen sich Argumente von verschiedener Art anführen. Eines dieser Argumente kann einer sehr wichtigen Erfahrung entnommen werden, welche auf dem Marbacher Behringgut an 30 Impflingen gemacht worden ist. Diese hatten im Sommer 1904 Weidegang auf Bergwiesen, die in den 3 voraufgegangenen Jahren von durchschnittlich 20—30 Versuchsrindern mit offener Tuberkulose abgeweidet worden waren. Während nun kein einziger der oben erwähnten im Stall gefütterten 20 Impflinge 6 Monate nach der Zweitimpfung auf 0,5 kccm Tuberkulin reagirt hat, befanden sich unter den 30 Impflingen mit Weidegang nicht weniger als 14 Stück reagirende Thiere. Dieses auffallende Versuchsergebniss kann kaum anders gedeutet werden als durch die Annahme einer alimentären Infektion der Weidethiere durch tuberkulöses Virus, welches in den Jahren 1901—1903 von den Rindern mit offener Tuberkulose auf der Weide deponirt worden ist. Während des Winters 1904/05, nach $^1/_2$jähriger Stallfütterung, hat von den 14 reagirenden Rindern im Februar 1905 bloss noch ein einziges auf 0,5 kccm Tuberkulin unzweideutig reagirt.[1])

Uebrigens würden die Viehbesitzer auch dann keinen Schaden, sondern bloss Vortheile von der schon jetzt in Gang gebrachten Schutzimpfung ihrer Kälber haben, wenn entgegen unserer berechtigten Erwartung aus irgend einem Grunde die Wiederholung der Schutzimpfung in einer späteren Lebensperiode ebenso indicirt sein sollte, wie das inbezug auf die Schutzpockenimpfung beim Menschen der Fall ist.

---

1) Im Laufe des Jahres 1905 ist bei mehreren von diesen Thieren die Tuberkulin-Überempfindlichkeit wiedergekehrt.

IV.

Im Einverständnis mit Excellenz von Behring haben wir für unsern Impfstoff (zuerst in Amerika) den Namen **„Bovovaccin"** eingeführt, um den Behring'schen Impfstoff zu unterscheiden von solchen Impfstoffen, die für die Tuberkuloseschutzimpfung anderweitig empfohlen werden.

Vom Bovovaccin ist einerseits die Unschädlichkeit und andererseits der Nutzen schon nachgewiesen worden. Seine Unschädlichkeit ist bei mehr als 30000 intravenösen Impfungen an Rindern festgestellt, und über die Impferfolge liegen 3 Jahre alte Erfahrungen vor. Ehe andere Autoren über ihre Impfstoffe so viele und so sorgfältig gesichtete statistische Daten beibringen können, werden gleichfalls Jahre vergehen müssen.

Bisher sind über anderweitige Impfstoffe zum Zweck der Rindertuberkulosebekämpfung in der landwirthschaftlichen Praxis Erfahrungen von annähernd gleichem Umfange nirgends gemacht worden.

Von den aus Kaltblütern und aus Vögeln gewonnenen Tuberkelbacillen soll hier nicht die Rede sein. Es scheint, dass die in Marburg experimentell gewonnene Ueberzeugung von ihrer Ungeeignetheit für die Rindertuberkulosebekämpfung auch an anderen Orten sich mehr und mehr Bahn bricht.

Besondere Betonung verdient aber die Irrthümlichkeit der Annahme, dass jeder beliebige, vom Menschen stammende Tuberkelbacillenstamm an die Stelle des Behring'schen Bovovaccin's gesetzt werden kann. Es sind nämlich durchaus nicht alle vom Menschen gezüchteten Kulturen hinsichtlich ihrer krankmachenden und immunisierenden Leistungsfähigkeit gleichwertig.

Die grosse praktische Bedeutung des Besitzes eines Impfstoffs mit jahrelang erprobter Unschädlichkeit und anerkannter Schutzwirkung lässt sich leicht erkennen, wenn man sich die Erfahrungen vergegenwärtigt, die man mit Pockenvaccinestämmen und mit Milzbrandvaccins gemacht hat.

Bekanntlich ist für die Sicherung eines guten und gleichmässigen Impfresultats, sowohl beim Milzbrand wie bei den Pocken, ein nicht zu hoher und nicht zu niedriger Virulenzgrad erforderlich. Vaccin's mit leicht veränderlicher Virulenz, derart, dass sie aus einer ganz bestimmten Abschwächungsstufe in einen stärker abgeschwächten Virulenzgrad übergehen, werden nutzlos; Vaccin's mit zunehmendem Virulenzgrad werden schädlich.

Man kann ursprünglich sehr virulente Milzbrandbacillen auf sehr verschiedene Weise schwächer virulent machen und zum Vaccin umgestalten. Die Wahrscheinlichkeit einer Rückkehr zur alten Virulenz ist aber um so grösser, je weniger Zeit wir uns genommen haben für die Abschwächung. Wir wissen ferner, dass das Kuhpockenvirus, also der Jenner'sche Pockenvaccin, eine abgeschwächte Varietät des Menschenpockenvirus repräsentiert, und es ist bekannt, dass man schon durch eine einmalige Passage durch den Rinderkörper das Pockenvirus in einen schützenden Impfstoff für den Menschen umwandeln kann. Wenn man trotzdem die sogenannten genuinen Kuhpocken mit vollem

Recht zur Schutzimpfung vorzieht, so ist das hauptsächlich begründet durch die Erfahrung, dass in vielen Generationen von einem Rind auf ein anderes übertragene Kuhpocken ihren abgeschwächten Virulenzgrad sehr hartnäckig festhalten, während ein nur durch wenige Rinder-Passagen abgeschwächtes Pockenvirus nicht selten seine frühere krankmachende Energie zum Teil wiedererlangt und dann schwere Gesundheitschädigungen in Form der bekannten Variolois bei den Impfungen verursacht. Andererseits wissen wir, dass manche Pockenvaccins bei ihrer Fortzüchtung so sehr abgeschwächt werden, dass sie dem Menschen einen genügenden Pockenschutz nicht mehr verleihen können. Genau so steht es auch mit den Tuberkulosevaccins.

Der Behring'sche Bovovaccin hat einen sehr stabilen Virulenzgrad, sodass die Gefahr einer Steigerung seiner Virulenz bis zur Erlangung der Fähigkeit, beim Rinde Tuberkulose zu erzeugen, als ausgeschlossen betrachtet werden kann; auf der anderen Seite ist im Laufe von 10 Jahren eine weitergehende Abschwächung an ihm noch nicht eingetreten, was aufs sorgfältigste im Marburger Behringwerk an Kälbern und anderen Thieren fortlaufend controlirt wird. Derartige Stämme, von welchen durch jahrelange Beobachtung und sehr viele Impferfolge die dauernde Brauchbarkeit für Immunitätszwecke statistisch nachgewiesen ist, sind naturgemäss ganz besonders wertvoll; und möglicherweise wird der „Bovovaccin" später einmal eine ähnliche Berühmtheit erlangen, wie der Kuhpockenstamm von Beaugency, welcher unter dem Namen „Animale Lymphe" in besonderen Instituten verschiedener Länder fortgezüchtet worden ist.

V.

Die Durchführbarkeit der Schutzimpfung ist in verschiedensten Gegenden unter den verschiedensten Verhältnissen, insbesondere auch in landwirthschaftlichen Kleinbetrieben, erprobt.

Abgesehen von der Impfung kranker Thiere (Tuberkulose, Maul- und Klauenseuche, Kälberpneumonie, Kälberruhr u. a.) bestehen keine ins Gewicht fallenden Kontraindikationen für die Ausführung der Impfung.

VI.

Nachdem der Behring'sche Bovovaccin wissenschaftlich in ausgedehnter Weise erprobt und durch hervorragende Autoritäten auf veterinärärztlichem Gebiet in die landwirthschaftliche Praxis mit vielversprechendem Erfolge eingeführt worden ist, muss es sehr anmassend erscheinen, wenn Pearson in Amerika ausführliche Veröffentlichungen erst in Aussicht stellt und trotzdem von der Ueberlegenheit seiner angeblich eigenen Impfmethode spricht, obwohl ihm, wie es scheint, die Wirksamkeit des Bovovaccins nur aus der Litteratur bekannt ist.

In Deutschland bringen seit dem Herbst 1905 die Höchster Farbwerke einen nach den Angaben von Koch und Schütz hergestellten Impfstoff in den Handel, welcher demjenigen Impfstoff entspricht, welchen v. Behring ursprünglich und bis zum Beginn des Jahres 1903 erprobt, aber vom praktischen Gebrauch deswegen in der Folgezeit ausgeschlossen hat, weil bei seiner Anwendung in mehreren Fällen schädliche Nebenwirkungen beobachtet worden sind.

Anweisung für die Ausführung der Tuberkulose-Schutzimpfungen von Rindern.

I. Abgabebedingungen.

1. Behring's Impfstoff Bovovaccin wird nach allen Ländern mit Ausnahme von Italien, den Vereinigten Staaten von Nord-Amerika und Canada nur von der Firma Behringwerk in Marburg a. d. Lahn geliefert. Die Lieferung nach Italien ist dem Istituto Sieroterapico in Mailand, die Lieferung für die Vereinigten Staaten und Canada der Firma C. Bischoff & Co. in New-York übertragen worden.

2. Der Impfstoff wird seitens des Behringwerks abgegeben in Füllungen zu 5 I.-E. und zu 20 I.-E. Die gewünschte Art der Abfüllung ist bei der Bestellung anzugeben. In Packungen zu 5 I.-E. kostet 1 I.-E. 40 Pfg., in Packungen zu 20 I.-E. kostet 1 I.-E. 25 Pfg.

3) Für die technisch einwandsfreie Ausführung der Schutzimpfungen und damit für den ohne Impfschäden erreichbaren Impferfolg haben die Viehbesitzer Sorge zu tragen. Die Firma Behringwerk kann dafür die Verantwortung nicht übernehmen.

II. Auswahl und Beobachtung der Impflinge.

1. Der Schutzimpfung sind in der Regel nur gesunde Kälber im Alter von 2 bis 12 Wochen zu unterziehen.

2. In solchen Rinderheerden, in welchen die Kälberpneumonie, die Maul- und Klauenseuche oder andere seuchenartige Erkrankungen herrschen, soll mit dem Beginn des Impfgeschäftes gewartet werden bis zum Erlöschen der infragestehenden Seuche.

3. Die Impftiere sind 2 Tage vor und 14 Tage nach der Impfung im Stalle zu halten.

4. In allen Fällen, in denen die Besitzer mit dem Messen der Mastdarmtemperatur umgehen können, wird empfohlen, 2 Tage vor der Impfung je zweimal (Morgens und Abends) und am Morgen des Impftags einmal bei jedem Impftiere die Temperatur zu messen und zu notieren. Dasselbe hat nach der Impfung noch einmal Abends und dann an den folgenden 5 Tagen je einmal zu geschehen. Zeigen die Impftiere nach dieser Zeit noch Fieber-Temperaturen, so sind die Messungen bei diesen Tieren so lange fortzusetzen, bis die Temperatur zur Norm herabgegangen ist.

5. Zur Aufzeichnung der Temperaturen und Führung der fortlaufenden Listen werden folgende Schemata empfohlen:

a) Temperaturkurventabelle,

	37,0	38,0	39,0	40,0	41,0	42,0 Temp.:
	Bemerkungen:	Gewicht:		Medication:		
Juli 20						
21						
22						
23						
24						
25						
26						
27						
28						
29						
30						
31						
August 1						
2						
3						

Die Formulare für die Einzeichnung der Temperaturkurven sind erhältlich bei dem Lithographen Meder in Marburg, Judengasse.

b) Sammelliste.

Schemata für die Sammellisten sind erhältlich durch die Universitätsdruckerei von Carl Gleiser in Marburg a. d. Lahn.

1. **Laufende Nummer** a. Alter b. Gewicht c. Grad der Reaktion auf Tuberkulin.	2. a. **Geburtsdatum** b. Standort, c. Rasse und Geschlecht, d. natürliche Zeichnung, e. Künstliche Kennzeichnung.	3. **Schutzimpfung** a. Datum u. Art der Applikation, b. Op.-Nr. und Dosierung des Impfstoffs, c. Reaktionsgrad.	4. **Tuberkulinimpfungen** a. Datum der Einspritzung b. Herstammung und Dosis des Tuberkulins, c. Reaktionsgrad.	5. **Bemerkungen** über Art der Aufzucht, Trächtigkeits- und Geburtsverhältnisse, Verbleib der Kälber, Milcherträge u. s. w.
Nr. 97 1. II. 05. a. 2 J. 3 M. b. 325 Ko. c. 0	a. 28. X. 02 b. Behringgut, Marbach. c. Ostfriese, w. d. schwarz und weiss e. Rechtes Schulterblatt rot. Ohrmarke 97.	a. 28. XII. 02 iv. b. Op.-Nr. III. 1 J. E. c. 0 a. 1. IV. 03 iv. b. Op.-Nr. VI. 5 J. E. c. 0	a. 8. VI. 04 b. Tub. a. M. 0,4 kcm c. 0 a. 26. IX. 04 b. Tub. a. M. 0,5 kcm c. 0	Künstlich ernährt mit nicht erhitzter Milch aus Sammelmolkereien. 14. XII. 04. — Gesundes Kalb geboren, Kalb lebt (s. Nr. 140). 27. I. 05 8 Liter Milch.

Der Grad der auf die Schutz- und Tuberkulinimpfung folgenden Reaktion ist durch die Zeichen: 0 bezw. I, bezw. II, bezw. III zu bezeichnen. Dabei bedeutet:

0 = Ausbleiben jeder Reaktion,
I = Kurz dauernde und mässig hohe Fieberreaktion,
II = 2—4 Tage anhaltende Fieberreaktion,
III = 5—8 Tage anhaltende Reaktion verbunden mit anderweitigen Krankheitserscheinungen (Husten, Gewichtsverlust, Verminderung der Fresslust, Diarrhoe etc.).

Das Behringwerk nimmt Abschriften der Protokolle zur statistischen Verwertung dankend entgegen.

III. Numerierung der geimpften Rinder.

Jedes geimpfte Rind wird durch eine laufende Nummer gekennzeichnet. Die Zeichnung hat derart zu erfolgen, dass sie deutlich ist, zu Irrtümern und Verwechslungen keinen Anlass geben kann und während der ganzen Lebensdauer des betreffenden Tieres erhalten bleibt. (Ohrmarkenverfahren, Tätowierung, Farbenauftragung, insbesondere unter Benutzung der Pikrinsäure und des Fuchsins.)

IV. Der Impfstoff (Bovovaccin).

Der Impfstoff besteht aus lebenden Tuberkelbazillen, welche im Marburger Institut für experimentelle Therapie in ihrer Wirkung auf Rinder genau geprüft sind. Die Tuberkelbacillen sind in Trockenform übergeführt, ohne ihre Lebensfähigkeit eingebüsst zu haben. Diese Trocken-Tuberkelbacillen (Trocken-Tb.) bleiben in geschlossenen Glasröhren während einer Zeitdauer von 30 Tagen in ihrer Wirkung auf Rinder unbeeinträchtigt. Wenn daher eine Glasröhre mit Tb. beispielsweise das Datum „1./VII. 02“ trägt, so kann der Inhalt bis zum 1./VIII. 02 zur Rinderimmunisierung unbedenklich benutzt werden. Nach längerer Zeit als nach 30 Tagen ist der Immunisierungswert des Inhalts zwar nicht aufgehoben, aber doch so weit verringert, dass die im Folgenden angegebene Dosierung auf ihn nicht mehr Anwendung findet.

V. Dosierung des Bovovaccin.

Zur Erstimpfung ist anzuwenden je 1 I.-E. pro Kalb, für die Zweitimpfung, welche frühestens 12 Wochen nach der Erstimpfung stattfinden soll, je 5 I.-E. — 1 I.-E. beträgt in der Regel 0,004 gr Trocken-Tb., die für die Zweitimpfung anzuwendende Dosis beträgt 5 I.-E. also 0,02 gr Trocken-Tb. Der Bovovaccin wird verschickt in Glasröhrchen mit je 5 und 20 I.-E.

Jedes Glasröhrchen ist mit steriler Watte und einem Gummistopfen verschlossen und trägt ein Etikett, auf welchem Operationsnummer, die Zahl der Immunitätseinheiten und das Herstellungsdatum verzeichnet sind.

Op. Nr. I 20 I.-E. 1./VII. 02.

Dieses Etikett ist demnach zu lesen: Trocken-Tb., welche in dem Marburger Präparatenverzeichnis die Operationsnummer I haben, enthalten am Tage der Ausgabe, also am 1./VII. 02, 20 I.-E. und behalten diesen Wert bis zum 1./VIII. 02.

Zum Zweck der Einspritzung wird der Impfstoff in frisch aufgekochter und hinterher wieder abgekühlter 1 %iger Kochsalzlösung gleichmässig verteilt, was nach folgender Vorschrift geschieht.

Der ganze Röhrcheninhalt wird in einer inwendig rauhen Reibschale mit dem ebenfalls rauhen Pistill zunächst in trockenem Zustand zerkleinert, mit wenigen Tropfen Kochsalzlösung zu einem Brei angerieben und nach Zusatz von 2 bis 3 kcm Kochsalzlösung zu einer gleichmässigen Emulsion verarbeitet. Diese Emulsion wird in einen 50 kcm fassenden Messcylinder gegossen. Hierauf werden etwaige in

der Reibschale zurückgebliebene Reste der Emulsion von Neuem fein zerrieben, in Kochsalzlösung aufgeschwemmt und in den Messcylinder gegossen. Die Flüssigkeitsmenge im Messcylinder wird dann auf 30 kcm aufgefüllt, und der gesammte Inhalt des Messcylinders in eine sterilisierte 100 kcm fassende Flasche mit weitem Hals umgegossen. Die Reste der Emulsion in dem Messcylinder werden schliesslich mit 10 kcm Kochsalzlösung aufgenommen und den 30 kcm Tb.-Emulsion in der Flasche zugefügt. Die Flasche enthält dann den zur Injektion fertigen Impfstoff, von welchem 2 kcm die für die Erstimpfung eines Rindes anzuwendende Immunisierungsdosis enthalten, wenn in den Röhrchen 20 I.-E vorhanden waren. Die Dosis für die Zweitimpfung wäre in diesem Fall in 10 kcm enthalten.

Die fertige Emulsion ist am Tage der Herstellung zu verwenden. Vergeht längere Zeit (mehrere Stunden) bis zur Einspritzung, so soll die Emulsion mit besonderer Sorgfalt vor Verunreinigung geschützt werden.

VI. Instrumentenkasten.

Zur Ausführung der Impfungen in der landwirtschaftlichen Praxis empfiehlt sich die Benutzung eines von der Firma W. Holzhauer in Marburg zusammengestellten Instrumentenkastens. Derselbe enthält:

a) 2 Flaschen zu je 100 kcm aus gefärbtem Glas für den Impfstoff;
b) 1 Flasche mit Lysol;
c) 1 Flasche mit Spiritus;
d) 1 Erlenmeyer'sches Kölbchen (für 1 % Kochsalzlösung);
e) 1 Reibschale mit Pistill;
f) 1 Messcylinder zu 50 kcm;
g) 1 Messcylinder zu 10 kcm;
h) 1 Schale zur Aufnahme desinficierender Flüssigkeiten;
i) 6 Thermometer mit den zugehörigen Fixateuren und Bändern (Preis 10,50 Mk., pro Stück 1,75 Mk.);
k) 2 Impfspritzen mit je 2 starken Canülen (Preis 11 M.);
l) 1 kleine Handwage mit Gewichtssatz;
m) 1 Spiritusbrenner mit Deckel;
n) Sterilisierte Watte;
o) 1 zwischen Deckel und Kasten eingeschalteteter Drahtkorb.

Der ganze Kasten ist mit einem Segeltuchüberzug und einem ledernen Halter versehen. Am Deckel befinden sich 4 verschiebbare Füsse, auf welchen der vom Kasten abgehobene Deckel wie ein Kochtopf aufgerichtet und als Desinfektionsapparat benutzt werden kann. Zu diesem Zweck wird der in dem Kasten befindliche Drahtkorb mit den zu desinficierenden Gefässen und Instrumenten beschickt und in den mit 2 % Lysollösung zur Hälfte gefüllten Topf eingelassen. Man stellt dann den Spiritusbrenner unter den Topf, zündet ihn an und erhitzt die Desinfektionsflüssigkeit so lange, bis sie eben zu sieden anfängt. Danach wird die Spiritusflamme durch Aufsetzen des beigegebenen Deckels ausgelöscht. — Der Preis des kompleten Kastens beträgt 85 Mk. Der Kasten kann auch ohne Thermometer und Impfspritzen bezogen werden. Der Preis verringert sich dann auf 63,50 Mk.

VII. Ausführung der intravenösen Einspritzung.

Zur Ausführung der Schutzimpfung benutzt man am besten eine 5 kcm fassende Asbeststempelspritze, welche vor dem Gebrauch durch mehrmaliges Ausspritzen mit 2 %iger Lysollösung und hierauf durch wiederholtes Nachspülen mit Kochsalz zu reinigen ist. Die auf die Spritze aufgesetzte Canüle ist äusserlich ebenfalls mit Lysollösung abzureiben. In der kalten Jahreszeit ist die fertige Tb.-Emulsion durch Einstellen in Wasser von circa 30° anzuwärmen. Hierauf saugt man eine bezw. fünf I.-E. von der fertigen Tb.-Emulsion ein; Luftblasen in der Spritze sind vor der Einspritzung über der sub h genannten Schale auszublasen, wobei darauf zu achten ist, dass mitausfliessende Tropfen der Emulsion nicht auf den Boden des Stalles, sondern in die Schale fallen. Die mit dem Impfstoff gefüllte Spritze wird bis zu dem Zeitpunkt der Einspritzung auf die schon mehrfach erwähnte Schale gelegt, ebenso die nunmehr von der Spritze abzunehmende Canüle.

Der Impfstoff wird in die linke Vena jugularis eingespritzt. Es empfiehlt sich, die Einspritzung, wenn irgend möglich, an dem Standort des Tieres selbst vorzunehmen, um eine unnötige Beunruhigung der Rinder zu vermeiden. Nach Abwaschen der linken Halsseite mit 2 %iger Lysollösung bringt der Operateur durch Zusammendrücken mit dem Daumen der linken Hand das Blut in der Vena jugularis zum Stehen, was sich durch eine deutliche, wurstförmige, beim Fingerdruck fluctuierende Schwellung bemerkbar macht. Nun nimmt der Operateur die Canüle von der in leicht erreichbarer Nähe bereitgestellten Schale mit der rechten Hand (während seine linke Hand ununterbrochen die Vena jugularis zugedrückt hält) und sticht sie dicht oberhalb des komprimierenden Daumens der linken Hand in einem Winkel von etwa 45° schräg von unten nach oben in die Vene ein. An dem Ausfliessen eines gleichmässigen, kräftigen Blutstroms aus dem Lumen der Canüle erkennt man, dass sie sich in der Vene befindet. Tritt kein Blut aus, so ist die Vene noch nicht angestochen. Ohne die Canüle wieder ganz herauszuziehen, sticht man dann von Neuem in die fluctuirende Anschwellung hinein. Sobald das Blut reichlich ausfliesst, hört die linke Hand mit dem Zusammendrücken der Vene auf und hält jetzt die Canüle fest, während die rechte Hand die Spritze von der Schale aufnimmt, sie auf die Canüle gut schliessend aufsetzt und den Impfstoff langsam und gleichmässig in die Vene hineindrückt. Nach vollständiger Entleerung der Spritze drückt man mit dem Daumen der linken Hand die Haut an der Einstichstelle zusammen, worauf nach dem Herausziehen der auf der Spritze befestigten Canüle die Blutung in der Regel sofort zum Stehen kommt.

Die Injektionsstelle wird dann mit 2 %iger Lysollösung abgerieben, womit der Impfact beendet ist.

Sollen mehrere Impfungen hinter einander mit derselben Spritze ausgeführt werden, so ist die Spritze jedesmal, bevor sie von neuem mit Bazillen-Emulsion beschickt wird, durch Einziehen und Ausspritzen von steriler Kochsalzlösung zu reinigen.

Bezüglich der experimentellen Begründung des Verfahrens, Leistungsfähigkeit desselben in der Praxis, Dauer des Impfschutzes etc. wird auf folgende wissenschaftliche Publikationen verwiesen:

von Behring, Die Serumtherapie in der Heilkunde und Heilkunst, Nobel-Vorlesung, Stockholm 12. Dez. 1901.

von Behring, Römer und Ruppel, Tuberkulose. Heft 5 der Beiträge zur experimentellen Therapie, Marburg 1902. N. G. Elwert'sche Buchhandlung.

von Behring, Die Jennerisation als Mittel zur Bekämpfung der Rindertuberkulose in der landwirtschaftlichen Praxis. Zeitschrift für Tiermedicin, Bd. 6, 1902.

von Behring, Tuberkulosebekämpfung. Berliner klinische Wochenschrift 1903, 11.

von Behring, Über die Artgleichheit der vom Menschen und der vom Rinde stammenden Tuberkelbacillen und über Tuberkulose-Immunisierung von Rindern. Wiener klinische Wochenschrift 1903, 12.

von Behring, Tuberkulosebekämpfung. Vortrag, gehalten auf der 75. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte in Cassel, September 1903. Marburg, N. G. Elwert'sche Buchhandlung.

***von Behring*, Tuberkuloseentstehung, Tuberkulosebekämpfung und Säuglingsernährung**, Heft 8 der Beiträge zur experimentellen Therapie, Berlin 1903. A. Hirschwald'sche Buchhandlung. Preis 3.60.

I. Vorrede.
II. Auseinandersetzung mit einigen Kritikern (Flügge, Benda, Schütz).
III. Phthisiogenese und Tuberkulosebekämpfung.
IV. Leitsätze betreffend die Phthisiogenese beim Menschen und bei Tieren.
V. Tuberkulosebekämpfung, Milchconservierung und Kälberaufzucht.
Anlage A: Rindertuberkulose-Immunisierungsergebnisse und Erfahrungen über Kälberaufzucht in Sárvár (Ungarn).
Anlage B: Leitsätze betreffend Rinderstall-Hygiene, Tuberkulosebekämpfung und Säuglingsmilch-Gewinnung (Bonner Leitsätze).
Anlage C: Formaldehydmilch.
VI. Villemin über Tuberkulose-Entstehung.

von Behring, Ueber alimentäre Tuberkuloseinfektionen im Säuglingsalter. Beiträge zur Klinik der Tuberkulose. Bd. III. Heft 2.

***von Behring*, Beitrag zur Frage der Rindertuberkulose-Immunisierung**, Heft 10 der Beiträge zur experimentellen Therapie, Berlin 1905. A. Hirschwald'sche Buchhandlung. Preis 2 M.

Ebeling, Tuberkulosebekämpfung der Rinder nach von Behring, Berliner tierärztliche Wochenschrift 1905, Nr. 1.

Eber, Über die Widerstandsfähigkeit zweier in Marburg mit Tuberkelbacillen verschiedener Herkunft vorbehandelter Rinder gegen subkutane und intravenöse Infektion mit tuberkulösem vom Rinde stammendem Virus. Berliner Tierärztliche Wochenschrift 1904, 53.

Hutyra, Schutzimpfungsversuche gegen die Tuberkulose der Rinder nach v. Behring's Methode, Heft 9 der Beiträge zur experimentellen Therapie, Berlin 1905. A. Hirschwald'sche Buchhandlung.

Lorenz, Die Bekämpfung der Rindertuberkulose und das v. Behring'sche Immunisierungsverfahren. Berliner tierärztliche Wochenschrift 1903, 48.

Lorenz, Die Schutzimpfung des Rindviehs gegen Tuberkulose nach v. Behring und die Ausführung der Probeimpfungen im Grossherzogtum Hessen, Zeitschrift für Tiermedicin, Jena 1905, Heft 1 u. 2. Verlag Gustav Fischer, Jena.

Marks, Ueber Impffehler bei Tb.-Immunisierung nach v. Behring. Berl. Tierärztl. Wochenschr. 1905, Nr. 3.

Marks, Nochmals über Tuberkuloseimmunisierung. Berl. Tierärztl. Wochenschr. 1905, Nr. 10.

Römer, Über Tuberkelbacillenstämme verschiedener Herkunft. Heft 6 der Beiträge zur experimentellen Therapie, Marburg 1903. N. G. Elwert'sche Buchhandlung.

Römer, Neue Mitteilungen über Rindertuberkulosebekämpfung. Heft 7 der Beiträge zur experimentellen Therapie, Berlin 1903. A. Hirschwald'sche Buchhandlung.

Römer, Über Immunisirung gegen Tuberkulose (Tuberkulosis 1904, 5).

Römer, Zur Präventivtherapie der Rindertuberkulose. Beiträge zur Klinik der Tuberkulose, Bd. 4, Heft 3 (Vorträge auf dem VIII. internationalen tierärztlichen Kongress zu Budapest 1905).

Staatlich geprüftes Behringwerk-Tuberculin (Marburg)

bleibt in den Original-Fläschchen auch bei monatelanger und jahrelanger Aufbewahrung für diagnostische Zwecke brauchbar.

Wenn man das Tuberculin gesunden Rindern, die nicht tuberculös inficiert sind, in der Dosis von 0,5 ccm unter die Haut, z. B. in das lockere Bindegewebe der hinteren Halsgegend, einspritzt, so wird eine solche Einspritzung reaktionslos vertragen; insbesondere tritt danach keine nennenswerte Temperatursteigerung ein. Dagegen bekommen tuberculös inficierte Rinder nach der Einspritzung der gleichen Tuberculindosis ein mehr oder weniger hohes und mehr oder weniger lang andauerndes Fieber. Die Intensität des Tuberculinfiebers ist aber kein Gradmesser für die Intensität der Perlsuchterkrankung eines Rindes. Die Erfahrungen an Rindern, welche in tuberkulosefreiem Zustand mit unserem Bovovaccin schutzgeimpft worden sind, haben nämlich den Beweis geliefert, dass die nach der Schutzimpfung intensiv reagierenden Rinder bei der Ausschlachtung nirgends Perlsuchtknoten in ihrem Körper auffinden lassen, auch wenn sie nach der Feststellung des Tuberculinfiebers noch jahrelang gelebt haben. Andererseits hat die Erfahrung auch gezeigt, dass viele hochgradig perlsüchtige Rinder auf die Tuberculineinspritzung nicht mit Fieber reagieren. Endlich können reagierende Rinder, wenn sie perlsüchtig sind, durch Vorbehandlung mit Tuberculin ihre frühere Tuberculinüberempfindlichkeit verlieren, ohne dass sie deswegen aufhören perlsüchtig zu sein.

Der diagnostische Wert der Tuberculin-Einspritzung ist aber trotz alledem nicht zu unterschätzen.

Jedes auf kleine Tuberculindosen fieberhaft reagierende Rind verdankt seine Tuberculinüberempfindlichkeit einer Infektion mit Tuberkulosevirus; die Infektion mit Tuberkulosevirus muss aber nicht nothwendiger Weise zur tuberkulösen Heerderkrankung, zur Perlsucht und Schwindsucht führen, und wir wissen von dem unseren Bovovaccin repräsentirenden Tuberkulosevirus, dass es niemals Rinder perlsüchtig, wohl aber tuberkulinüberempfindlich macht. Wenn man jedoch berücksichtigt, dass die ohne unser Zuthun sich epizootisch vollziehenden tuberkulösen Infektionen der Rinder in der Regel durch solches Virus bedingt sind, welches die nicht schutzgeimpften Rinder perlsüchtig macht, dann wird man im Grossen und Ganzen nicht fehlgehen mit der Annahme, dass Rinderbestände mit einem sehr hohen Prozentsatz von reagierenden Thieren viel mehr Verluste durch Perlsucht haben werden, als wie Rinderbestände mit einem sehr geringen Prozentsatz an reagierenden Thieren.

Aehnliche Erwägungen gelten, mutatis mutandis, auch für die diagnostische Verwerthung des Tuberculins bei Individuen des Menschengeschlechts. Die Prüfungsdosis für die Menschen soll aber 0,001 ccm nicht überschreiten.

Von grossem praktischem Wert erweist sich die Tuberculinprüfung in solchen Rinderbeständen, die zum Zweck der Verhütung der Perlsuchterkrankung mit unserem Bovovaccin schutzgeimpft werden sollen. Es hat sich nämlich gezeigt, dass in Rinderbeständen, in welchen unter 100 Kühen 30 bis 50 oder gar noch mehr positiv reagieren, viele Kühe das Tuberkulosevirus mit der Milch auf die Saugkälber übertragen und diese schon in frühem Lebensalter tuberkulös machen. Die zur Zeit der Schutzimpfung schon vorhandenen Krankheitsheerde werden aber durch den Bovovaccin nicht beseitigt. Es empfiehlt sich, in solchen stark tuberkulosedurchseuchten Heerden

1) die neugeborenen Kälber künstlich in einem tuberkulosereinen Kälberstall mit solcher Milch aufzuziehen, welche bis auf 80° C. erhitzt und dann schnell bis auf 38° C. wieder abgekühlt ist, und
2) die Bovovaccination schon innerhalb der ersten 14 Lebenstage zur Ausführung gelangen zu lassen.

Auf diese Weise gelingt es, auch in stark durchseuchten Heerden einen tuberkulosefreien Kälbernachwuchs mit sehr geringem Kostenaufwand gross zu ziehen.

Die Technik des Temperaturmessens und der Tuberculin-Einspritzung wird als bekannt vorausgesetzt.

Nur was die Fertigstellung der einzuspritzenden Flüssigkeit angeht, wollen wir noch folgende Bemerkungen machen.

Zum Zweck der Einspritzung bei Rindern soll das Tuberculin 10 mal verdünnt werden, so dass die Dosis von 0,5 ccm Tuberkulin in 5,0 ccm Flüssigkeit eingespritzt wird. Als verdünnende Flüssigkeit nehme man ein Formalinwasser, welches so hergestellt wird, dass auf 1 Liter abgekochtes Wasser 0,2 ccm käufliches Formalin hinzugefügt werden.

Das zur Tuberculinverdünnung nicht benutzte 1/5000 Formalinwasser (= f^2 Wasser) kann zweckmässig zum Händewaschen und zur Reinigung der Einspritzungsstelle benutzt werden.

Was die Beurtheilung der nach Tuberculineinspritzungen zu beobachtenden Temperaturverhältnisse angeht, so hat der VIII. Internationale Thierärztliche Kongress folgende einheitliche Grundsätze für die Beurteilung der Tuberculinreaktion acceptirt:

1) Nur solche Rinder sind der Tuberculinprobe zu unterwerfen, deren Körpertemperatur zur Zeit der Injektion 39,5° nicht übersteigt.

2) Bei allen Rindern, welche zur Zeit der Tuberculineinspritzung keine 39,5° C. übersteigende Temperatur aufweisen, ist jede 40° C. übersteigende Erhöhung der Körpertemperatur als positive Reaktion aufzufassen.

3) Alle Temperaturerhöhungen über 39,5° C. bis 40° C. sind als zweifelhafte Reaktion zusammenzufassen und für sich zu beurteilen.

Dem vorstehenden, für die Zwecke der landwirtschaftlichen Praxis verfassten Circular lasse ich einige allgemein verständliche Auseinandersetzungen über **die wissenschaftlichen Grundlagen meiner Perlsucht-Schutzimpfungen** folgen.

Auf S. VII ist schon angedeutet worden, dass meine Kälber-Immunisirungsmethode, bei welcher der Bovovaccin den Impflingen in die Blutbahn eingespritzt wird, im Princip ganz dieselbe Immunisirungsmethode ist, welche nach dem Vorgang vom Jenner benutzt wird, wenn wir Kinder mit Kuhpocken impfen, um sie gegen die verderblichen Wirkungen der Infection mit Menschenpockenvirus zu schützen.

Seit Jenner benutzen wir im Kuhpockenvirus einen Impfstoff, welcher wahrscheinlich in allen Fällen, in vielen Fällen aber mit absoluter Gewissheit als artgleich mit dem Menschenpockenvirus erklärt werden kann. Lässt man Menschenpockenvirus willkürlich durch den Rinderkörper passiren, so wird es in seiner Virulenz, d. h. in seiner krankmachenden Energie, abgeschwächt, was dadurch zum Ausdruck kommt, dass es bei der Zurückimpfung auf den Menschen nicht mehr die ihm ursprünglich anhaftende Fähigkeit, echte Pocken (Variola) oder die nächststehende Art von abgeschwächten Menschenpocken (Varioloïs) zu erzeugen, besitzt, sondern bloss noch auf die Impfstellen begrenzt bleibende ungefährliche Krankheitsherdchen, die bekannten Schutzblattern oder Schutzpocken, auch Vaccinepusteln genannt, hervorzurufen vermag. Bekanntlich kann die Virulenzabschwächung noch weiter gehen, sodass die Ueberimpfung des Virus bei vielen Menschen, auch wenn sie vorher noch nicht schutzgeimgft waren, kein positives Resultat mehr giebt. Die Impfung lässt dann erfahrungsgemäss keinen oder nur einen ungenügenden Pockenschutz zurück, und das deutsche Reichsgesetz schreibt in in diesem Fall eine Zweit-Impfung vor.

Ich habe nun gefunden, dass zwischen dem Wesen und dem Mechanismus des Zustandekommens des Pockenschutzes einerseits, des Tuberkuloseschutzes andererseits sehr weitgehende Analogien bestehen, in manchen Beziehungen allerdings auch beträchtliche Unterschiede.

Um Aehnlichkeiten und Unterschiede auch für weniger auf dem Specialgebiet der Immunitätsforschung orientirte Leser klar zum Verständnis zu bringen, will ich einige terminologische Erläuterungen und allgemeiner bekannte Beispiele vorausschicken.

Zunächst wollen wir uns vergegenwärtigen, was man heutzutage unter „Virus“ und „Vaccin“ versteht.

Unter einem Virus versteht man einen von kranken Individuen herstammenden Stoff, welcher bei gesunden Individuen Krankheitserscheinungen erzeugt, die denjenigen ähnlich sind, an welchen das virusliefernde Individuum leidet oder gelittten hat.

Als Gegensatz zu dem Ausdruck „Virus“ hat man nun in der medicinischen Wissenschaft das Wort „Vaccin“ (Vaccine) acceptirt, seitdem Pasteur mit diesem Wort solche modificirte Virus-Arten bezeichnet hat, welche ihrerseits nicht die bösartig verlaufende Krank-

heit, sondern, nach einer mehr oder weniger ausgesprochenen Impfreaktion, einen Schutz gegenüber der in Frage stehenden, durch das nicht modificirte Virus bedingten, Krankheit erzeugen.

Die Worte Vaccin und Vaccine bedeuten ursprünglich das durch den Kuhkörper (vacca) modificirte Pockenvirus. Das Kuhpockenvirus (die Vaccine par excellence) ist bekanntlich befähigt zur Erzeugung von lokalisirt bleibenden Impfpusteln (Schutzblattern), aber nicht zur Erzeugung einer den ganzen menschlichen Organismus ergreifenden Pockenerkrankung (Variola).

In ähnlicher Weise vermag mein Bovovaccin bei Kälbern eine relativ unschädliche Impfkrankheit hervorzurufen, aber nicht die zur Perlsucht und zur tuberkulösen Schwindsucht führende bösartige Rinder-Erkrankung; und ähnlich wie nach dem Abheilen der Vaccinepusteln bei menschlichen Individuen ein Pockenschutz zurückbleibt, lässt auch die überstandene Bovovaccin-Reaktion bei Kälbern einen Perlsucht-Schutz zurück.

In unserem Fall, wo der Kälber-Impfstoff durch menschliches Tuberkulosevirus repräsentirt wird, dürfte man eigentlich nicht von einem Vaccin sprechen. Da wir gegenwärtig in der medicinischen Wissenschaft uns daran gewöhnt haben, die Worte für therapeutisch wirksame Stoffe auf „in“ endigen zu lassen, so könnte man — da der Bovovaccin ein Virus ist, welches den menschlichen Organismus (ανϑρωπος) passirt hat — von einem Anthropin sprechen. Nachdem aber seit Jahrzehnten Pasteur's Sprachgebrauch, welchem zufolge man die als schützende Impfstoffe benutzten modificirten Virusarten ohne Rücksicht auf ihre Herkunft Vaccin's nennt, allgemein üblich geworden ist, will auch ich diesem international gewordenen Sprachgebrauch mich fügen. „Bovovaccin“ habe ich meinen Impfstoff genannt, um damit zum Ausdruck zu bringen, dass es sich um einen Impfstoff für Rinder handelt (bos — bovis — das Rind).

Die beststudirten Vaccin's sind noch immer diejenigen, welche uns Pasteur gelegentlich seiner Bekanntgabe der Schutzimpfung von Schafen gegen die Milzbrandkrankheit kennen gelehrt hat. Wir unterscheiden dabei 3 Hauptstufen der Virulenz des Milzbrandvirus, nämlich:

1. Den premier vaccin, welcher Schafe, Kaninchen und Meerschweinchen nicht zu tödten vermag, wohl aber Mäuse;

2. den deuxième vaccin, welcher Mäuse und Meerschweinchen an Milzbrand sterben lässt, aber bei Kaninchen und Schafen in der Regel nur eine vorrübergehende fieberhafte Krankheit hervorruft;

3. das vollvirulente Milzbrandvirus, an welchem nicht bloss Mäuse und Meerschweine, sondern auch Kaninchen und Schafe sterben, falls sie nicht vorher mit Erfolg voccinirt sind.

Diesen für die Milzbrand-Vaccination von Schafen zu berücksichtigenden Virulenzgraden entsprechen in meiner Tuberkulose-Schutzimpfung für Kälber der Bovovaccin (= premier vaccin), das Bovin (= deuxième vaccin) und das Taurin (= vollvirulentes oder hochvirulentes Tuberkulosevirus).

Mein Bovovaccin lässt alle nicht vaccinirten Meerschweine an Tuberkulose sterben, während er für Kaninchen kein sicher tödtliches Virus repräsentirt und für Rinder und weisse Mäuse unschädlich ist. Das Bovin lässt nicht bloss alle Meerschweine, sondern auch alle Kaninchen an Tuberkulose sterben, ist für Rinder aber kein sicher tödtliches Virus, und für weisse Mäuse erweist es sich in der Regel als unschädlich. Mein Taurin endlich lässt Rinder subakut an Tuberkulose sterben, erweist sich auch für weisse Mäuse als virulent und ist ein schnell zum Tode führendes Virus für Meerschweine und Kaninchen.

Die meinen Bovovaccin, mein Bovin und mein Taurin liefernden Tuberkelbacillenstämme besitzen — entsprechend ihren verschiedenen Virulenzgraden — in verschiedenem Grade die Fähigkeit zur Absonderung eines specifischen Tuberkulosegiftes (TV bezw. TGl) in Bouillonculturen. Ihre Virulenz scheint jedoch nicht allein abhängig zu sein von der giftbildenden Energie, sondern auch von einer verschiedenen Wachstums-Energie im Organismus der obengenannten Thierarten.

Mein Bovovaccin besteht, wie schon mehrfach erwähnt worden ist, aus lebenden Keimen. Wenn man den Schutzstoff durch Hitze so beeinflusst, dass die Keime abgetödtet werden, so hört er auf ein Schutzstoff zu sein. Er kann noch ein Gift enthalten, aber er ist nicht mehr vermehrungsfähig, und das darin enthaltene Gift ist nicht im Stande, Schutzwirkung auszuüben gegenüber der Infection mit Rindertuberculosevirus.

Wenn wir die Tuberkelbacillen in ihrer glycerinhaltigen Culturflüssigkeit über 80° erhitzen, die Flüssigkeit stark eindampfen und hinterher die Bacillen aus der eingedampften Flüssigkeit entfernen, so bleibt ein dickflüssiger brauner Saft zurück, welchem Koch den Namen „Tuberculin“ gegeben hat.

Dem Tuberculin fehlen diejenigen Culturbestandtheile, welche für meine Schutzimpfung hauptsächlich in Betracht kommen.

Ich halte es nicht für überflüssig, dies hier ausdrücklich zu betonen, weil selbst solche Gelehrte, die als Sachverständige gelten, irriger Weise der Meinung sind, dass mein Schutzstoff ähnliche Wirkung habe, wie das Koch'sche Tuberculin, und dass es im Grunde genommen nur eine Abart des Tuberculins sei. Das ist durchaus nicht der Fall. Im Koch'schen Tuberculin haben wir ein diagnostisches Mittel für tuberculöse Menschen und für tuberculöse Rinder. Mein Schutzstoff kann nun zwar auch diagnostisch verwerthet werden, in erster Linie ist er aber ein therapeutisches Mittel mit Schutzwirkung für gesunde Rinder. Durch das Tuberculin können wir erfahren, ob in einer Herde tuberculosekranke Rinder

sind, aber ein Einfluss auf das Wohlbefinden der Rinder, in dem Sinne, dass die Rinder sich günstiger verhalten in Bezug auf ihre Tuberculose nach der Tuberculineinspritzung, wird nicht ausgeübt und in Allgemeinen wohl auch nicht beabsichtigt.

Der Jenner'sche „Vaccin“ wird in der Weise zur Schutzimpfung verwendet, dass man ihn in die Oberhaut am Arme oder an einem anderen Körperteile einimpft. Es entsteht danach ein Entzündungsprocess von besonderer Art, welcher bei erfolgreicher Impfung zur Ausbildung einer Schutzblatter an der Impfstelle führt. Wenn man meinen Impfstoff in dieser Weise (epidermoidal) anwenden wollte, würde man keinen Erfolg haben. Das ist von mir ausprobirt worden. Auch hatte ich keinen sicheren Erfolg, als ich den Stoff in die Haut (cutan) und unter die Haut (subcutan) einspritzte. Es kam danach zu localen Entzündungen, auch zu tuberculöser Herderkrankung mit nachfolgender Abscedirung und langsamer Ausheilung, aber eine Garantie für nachfolgende Schutzwirkung ist bei dieser Impfmethode nicht gegeben. Allerdings schienen Thiere, die subcutan geimpft werden, widerstandsfähiger gegenüber der Tuberculoseinfektion zu sein, als die nicht geimpften Controllthiere.

Erst als ich den Impfstoff in die Blutbahn einbrachte, war der Erfolg so sicher, dass der Versuch unternommen werden konnte, das Verfahren in die Praxis einzuführen.

Die Beobachtung, dass der Pocken-Vaccin mit bestem Erfolge in die Oberhaut eingeimpft werden kann, mein Tuberkulose- bezw. Perlsucht-Vaccin aber zweckmässiger in die Blutbahn (intravenös) eingebracht wird, hängt zusammen mit einer ganz ausserordentlich wichtigen, längst bekannten Thatsache, die aber erst in der allerletzten Zeit anfängt, in ihren Einzelheiten verständlich zu werden. Es ist das die Thatsache, dass alle krankheiterzeugenden Stoffe, die dazu führen, dass Thier- und Menschenseuchen entstehen, ganz eigenartige Beziehungen haben zu bestimmten Körpergeweben und Zellen.

Wenn wir nach dieser Richtung die Pockenlymphe betrachten, so sehen wir, dass die Pockenpusteln immer localisirt werden an Körperstellen mit epithelialem Gewebe. Auch wenn die Lymphe in die Blutbahn eingespritzt wird, können danach Pockenpusteln auf der äusseren Haut und auf Schleimhäuten, die mit dem Luftstrom in Berührung stehen, gebildet werden.

Syphilitisches Virus wirkt am sichersten nach primär-cutaner Einimpfung, wie ich durch Metschnikoff erfahren habe, welcher hierüber an Affen ausserordentlich lehrreiche Versuche angestellt hat. Die schliessliche Vertheilung der syphilitischen Metastasen ist aber ziemlich unabhängig von der Localisation des Primäraffekts.

Ich erinnere ferner an den Pferderotz. Man kann zwar durch experimentelle Infection an beliebigen Körperstellen eine primäre Herderkrankung bewirken; sowie aber das Virus metastasirt, dann ist der Nasenrotz und der Lungenrotz die bevorzugte Herderkrankung.

Das Tetanusvirus wiederum wird aus dem Blut und den Gewebssäften von den Endapparaten der peripherischen Nerven aufgesaugt,

steigt sehr langsam im Axencylinder aufwärts und bewirkt erst dann Krankheitserscheinungen, wenn es in den motorischen Ganglienzellen des centralen Nervensystems angelangt ist. Daher kommt es, dass diejenigen motorischen Centren ihre zugehörigen Muskelgruppen zuerst in Krampfzustand versetzen, die ihre Reize auf den kürzesten Nervenbahnen zugeführt erhalten, z. B. beim Pferde die Centren für die Muskulatur des Auges, des Kauapparates, des Schwanzes.

Beim Milzbrand sind Gefässwand- und Herzwand-Endothelien die Praedilectionsstellen für den Angriff des Virus.

Für die Diphtherie vermuthe ich die primären Angriffspunkte in den sympathischen Ganglienzellen.

Wie es mit den ersten und bevorzugtesten Angriffsstellen für das Tuberculosevirus steht, das ist eine Frage, die mich noch immerfort intensiv beschäftigt. Bis auf Weiteres halte ich daran fest, dass Leukocyten, einschliesslich der sogenannten Plasmazellen, besondere Berücksichtigung verdienen.

Die Schnelligkeit, mit welcher nach der Einspritzung von Tuberkelbacillen in die Blutbahn von Rindern und Pferden eine elective Attraction zwischen den Leukocyten[1]) und den Tuberkelbacillen sich

---

1) Die Tuberkelbacillen werden nach ihrer Einspritzung sowohl in die Blutbahn, wie in die Bauchhöhle und in das Unterhautgewebe in solchen Zellen eingeschlossen gefunden, welche gelapptkernig oder mehrkernig sind und ein von der basophilen Kernsubstanz differenzirtes (neutrophiles) Cytoplasma besitzen. In meinem Institut werden die Zellen mit differenzirtem Cytoplasma als „Plasmocyten" von den mononucleären und cytoplasmafreien (bezw. cytoplasarmen) Zellen (Lymphocyten) unterschieden. In den Plasmocyten findet man die Tuberkelbacillen eingelagert in das neutrophile Cytoplasma. Diesem Befunde entsprechend habe ich früher polynucleäre Leukocyten als den primären Angriffspunkt für die Tuberkelbacillen bezeichnet. Gegenwärtig bin ich auf Grund von vielen und mannigfach modificierten Studien zu der Ueberzeugung gelangt, dass mononucleäre und cytoplasmafreie Lymphocyten unter dem Einfluss von Tuberkelbacillen und gewisser Tuberkelbacillen-Produkte zu polynucleären und cytoplasmahaltigen Leukocyten differenzirt werden können.

Der thatsächliche Befund von Tuberkelbacillen in differenzirten Zellen beweist danach durchaus noch nicht, dass praeexistente polynucleäre Leukocyten einzig und allein zur bacillären Phagocytose befähigt sind; eine solche Annahme ist ebensowenig zwingend, wie die Annahme es sein würde, dass nur die vegetative (differenzirte) Form des Milzbrandvirus im Meerschweinkörper die Bedingungen zur Entwickelung, Ernährung und Vermehrung vorfindet, weil wir thatsächlich die Sporenform des Milzbrandvirus im milzbrandkranken Meerschweinorganismus nicht vorfinden.

Dieser Vergleich hinkt, wie jeder Vergleich; ich halte ihn hier aber deswegen für passend, weil ich zum Ausdruck bringen will, dass nach meinem Dafürhalten, der mononucleäre Leukocyt (Lymphocyt) sich zum differenzirten polynucleären Leukocyten verhält, wie das Ruhestadium eines cellulären Individuums zum differenzirten vegetativen Stadium. Ich könnte auch sagen, dass der Lymphocyt ein Leukocyt im Involutionsstadium, der cytoplasmahaltige gelapptkernige und mehrkernige Zellkörper ein Leukocyt im Evolutionsstadium ist.

Mit dem experimentellen Beweis für meine am 7. Oktober 1905 in Paris aufgestellte Behauptung, dass unter dem Einfluss von oxyphilen Bestandtheiten des Tuberkulosevirus die aus lymphatischen Keimzentren hervorgehenden mononucleären Zellen zu eosinophilen Granulocyten werden können, sollen gleichzeitig auch diejenigen Untersuchungen mitgetheilt werden auf Grund derer ich die obigen Hypothesen aufgestellt habe.

bethätigt, ist übrigens viel grösser bei solchen Thieren, die schon vorher unter dem Einfluss des Tuberculosevirus gestanden haben, als wie bei gesunden Controllthieren. Die grossen Unterschiede, welche Controllthiere, tuberculöse Thiere und willkürlich tuberculoseimmun gemachte Thiere derselben Art darbieten, lassen sich auch noch im frischen extravasculären Blut feststellen. Von Interesse ist ferner die Beobachtung, dass das Phänomen der extravasculären Phagocytose im Blute eines und desselben Individuums sich verschieden gestaltet je nach der Art der eingebrachten Tuberkelbacillen, und zwar lässt sich im Allgemeinen sagen, dass ceteris paribus die Phagocytose um so deutlicher sich äussert, je geringer die Virulenz der Bacillen ist, sodass man z. B. die nach Arloing's Methode abgeschwächten Bacillen schneller und reichlicher von den Leukocyten aufgenommen findet, wie die Bacillen des virulenten Stammes, aus welchem sie umgezüchtet worden sind.

Es lag nahe genug die Frage zu erwägen, ob meine beim Rindergeschlecht bewährt gefundene tuberkulose-therapeutische Methode — mutatis mutandis — nicht auch zur Bekämpfung der menschlichen Tuberkulose und Schwindsucht umgestaltet werden könne. Man wird, ohne dass ich darüber ausführlicher rede, mir Glauben schenken, wenn ich sage, dass ich in dieser Beziehung alle Möglichkeiten durchdacht und empirisch berücksichtigt habe, ehe ich meiner Ueberzeugung davon Ausdruck gab, dass die allerernstesten Bedenken der Verwendung von lebendem Tuberkulosevirus zum Zweck der Verhütung und Heilung menschlicher Tuberkulose entgegenstehen. Unter allen Umständen ist es sicher, dass ich zu einer Tuberkulosetherapie mit Hilfe von bacillärem Virus meinerseits mich nie entschlossen haben würde, auch wenn ich nicht in einem unbelebten Agens, in meinem TX-Stoff, ein neues tuberkulosetherapeutisches Mittel gefunden hätte.

Die wissenschaftlichen Grundlagen der neuen Tuberkulosetherapie sind erst noch zu schaffen, ähnlich wie die wissenschaftliche Grundlage meiner antitoxischen Serumtherapie noch erst zu schaffen ist — trotz der Versicherung vieler Autoren, dass in der serumtherapeutischen Wirkung meines Diphterieheilserums und Tetanusheilserums durch die Ehrlich'sche Seitenketten-Hypothese alles klar und durchsichtig geworden ist. Zweifellos wird es eine interessante Beschäftigung für spekulative Köpfe sein, den neuen Heilkörpertypus zum Gegenstand von wissenschaftlichen Untersuchungen zu machen. Nur glaube ich nicht, dass dabei für die Heilkunst viel herauskommen wird. Trotz aller wissenschaftlichen Speculationen und Experimente über Jenner's Schutzpocken-Impfung blieb Jenner's Entdeckung für die Heilkunst wie ein erratischer Block stehen, bis von einem ganz andern Ende her der biochemisch denkende Pasteur, ohne alle Kenntniss von der medicinischen Schulwissenschaft, die Herkunft dieses therapeutischen Blocks von einem Princip ableitete, welches nicht besser charakterisirt werden kann als mit dem Hahnemann'schen Wort:

„Homöopathisch."

In der That, was ist es denn anderes, was die epidemiologische Immunität milzbrandgeimpfter Schafe vermittelt, als wie der Eindruck, welchen die Vorbehandlung mit einem Virus von ähnlicher Art, wie der des schaftödtenden Milzbrandvirus zurücklässt; und wie kann man prägnanter diesen durch ein ähnliches Virus zurückgelassenen Eindruck in die medicinische Kunstsprache übersetzen, als durch das Hahnemann'sche Wort

„Homöopathie?"

Ich berühre hier ein Gebiet, welches von der medicinischen Schulwissenschaft bis vor nicht langer Zeit mit einem Anathema behaftet worden ist. Aber wenn ich in historischer Beleuchtung die in diesem Buche zu behandelnden Probleme vorführen will, dann darf ich vor dogmatischen Fluchsprüchen nicht zurückschrecken. Ich darf davor jetzt ebensowenig zurückschrecken, wie vor 13 Jahren, wo in einer Sitzung der Berliner physiologischen Gesellschaft — gelegentlich der Demonstration von Schutzwirkungen meines Tetanusheilserums in millionenfacher Verdünnung und gelegentlich meines Berichts über die Gewinnung des Heilserums durch Vorbehandlung von Thieren mit einem Gift, welches um so besser wirkt, je mehr es verdünnt wird — von einem noch lebenden Kliniker mir entgegengehalten wurde, dass man so etwas gar nicht laut und öffentlich sagen dürfe, da dadurch Wasser auf die Mühle der Homöopathen gebracht werde. Ich erinnere mich noch lebhaft, wie der während der Demonstrationen und Diskussionen müde gewordene Dubois-Reymond erschreckt aufmerkte, als ich darauf ungefähr mit folgenden Worten erwiderte:

„M. H. Wenn ich, vor die Aufgabe gestellt, eine bisher noch nicht heilbare Krankheit künstlich heilbar zu machen, keinen anderen Weg dazu sehen sollte, als den der Homöopathie: Ich gebe Ihnen die Versicherung, dass ich aus dogmatischen Rücksichten vor dem Beschreiten dieses Weges nicht zurückschrecken werde."

Inzwischen haben, wie mir scheint, die Worte Isopathie und Isotherapie, Homöopathie und Homöotherapie medicinisches Bürgerrecht bekommen, ohne dass die Homöopathen von heute Grund haben zu der Annahme, das ihr Weizen mehr blüht, wie zu der Zeit, wo die wissenschaftliche Medicin mit meiner Serumtheraphie noch nicht belastet war!

Mein neues Tuberkulosemittel besitzt noch mehr wie die Serum-Antitoxine solche Eigenschaften, die mit vielen, immer noch in hohem Ansehen stehenden Dogmen der medicinischen Wissenschaft des vorigen Jahrhunderts nicht vereinbar sind. Den Claude Bernard'schen Satz:

„La science ne peut avancer que par révolution et par absorption des vérités anciennes dans une forme scientifique nouvelle"

habe ich sogar als richtig empfunden inbezug auf mein eigenes Wissen, inbezug auf das, was ich selber bis vor wenigen Jahren als wissenschaftlich gesichert hielt; noch viel mehr aber gilt der Claude Bernard'sche Satz inbezug auf die Kollektivwissenschaft, insofern sie durch dogmatisch abgefasste Lehrbücher und Kompendien repräsentirt wird.

An kritischen Wendepunkten der Gedankenarbeit ist es eine wahre Wohlthat, wenn man zu den Quellen der wissenschaftlichen Forschung zurückgeht, wenn man die Wissenschaft, als société anonyme, sich selber überlässt und statt dessen Fühlung gewinnt mit dem Wissen und Denken einzelner grosser Forscher, welche die Pfadfinder auf dem Gebiet des gesunden und kranken Lebens und auf dem Gebiet der Heilkunst gewesen sind. Man erkennt dann bald, dass unendlich viele zarte Fäden, deren Existenz die gelehrte Wissenschaft nicht mehr kennt, von dem Denken unserer Vorgänger hinüberführen zum medicinischen Denken der Gegenwart, und dass wir keinen Grund haben, an dem stetigen Fortschritt in der Erkenntnis der Naturvorgänge zu verzweifeln.

Als Ergänzung zu diesem Vorwort mögen noch der deutsche und der französische Text der Mittheilungen folgen, welche ich in Paris am 7. Oktober 1905 den Mitgliedern des internationalen Tuberkulosecongresses über die Ergebnisse meiner letztjährigen Tuberkulosestudien gemacht habe.

Vortrag, gehalten in der Schlusssitzung des Pariser internationalen Tuberkulose-Congresses am 7. October, 1905.

M. D. u. H!

Ich habe dankbar das Anerbieten der Congressleitung angenommen, heute Ihnen eine Mitteilung zu machen über ein neues Tuberculosemittel und über das diesem Mittel zu Grunde liegende Heilprincip.

Ich bemerke gleich von vorn herein, dass ich am Anfang meiner Mitteilung technische Ausdrücke gebrauchen muss, die erst allmählich in der medicinischen Sprache ganz verständlich werden können.

Für diesen Teil meiner Ausführungen muss ich Ihre Geduld mir freundlichst erbitten.

Das neue Heilprincip beruht auf der Durchdringung lebender Körperzellen mit einem gut characterisierten Bestandteil des unschädlich zu machenden lebenden Krankheiterregers, mit dem von mir sogenannten (contagiösen) C. Speciell bei der Tuberkulose nenne ich diesen Bestandteil TC. In der lebenden animalischen Körperzelle erfährt das C eine merkliche Umwandlung, und in diesem intracellulären, metamorphosierten Zustande nenne ich das wirksame Agens X, weil ich noch keine Sicherheit darüber habe, ob es im letzten Grunde ein ponderabler Körper ist.

Das TC repräsentiert in den Tuberkelbacillen nach meiner Beobachtung die Form gebende, adsorbierende und assimilierende Kraft.

Auch noch in den mit ihm inficierten animalischen Zellen hat sein specifisch wirksames Derivat bis zu einem gewissen Grade selbstständige Existenz, so dass man von einer Symbiose des TX mit einem anologen Bestandteil der Tierzelle reden kann.

Das intrazelluläre TX ist einerseits die Ursache der Tuberkulinüberempfindlichkeit tuberkulös inficierter Individuen, und es ist andererseits die Ursache heilsamer zellulärer Reaktionen gegenüber dem Tuberkulosevirus.

Einen langen Weg musste ich zurücklegen, bevor ich zu der hier skizzierten Auffassung des Zustandekommens der experimentell von mir festgestellten, willkürlich herbeigeführten Tuberkulose-Immunität von Rindern, Pferden, Ziegen, Schafen, Kaninchen und Meerschweinchen gelangen konnte; und ich kann hinzufügen, dass ich die Auffindung eines richtigen Weges zum Verständnis des im Laufe der letzten Jahre von mir entdeckten und dann genauer studierten Heilprincips wesentlich zu verdanken habe der intimen Kenntnis von Metschnikoff's Arbeiten über die Phagocytose.

Wenn ich nach dieser Schilderung der neuen tuberkulosetherapeutischen Idee nunmehr übergehe zur Methode der Gewinnung des neuen Tuberkulosemittels, so will ich zunächst die Bemerkung vorausschicken, dass ich gegen die Anwendung lebender und vermehrungsfähiger Tuberkelbacillen beim Menschen die allerschwersten Bedenken habe, sodass die Uebertragung der von mir für die Bekämpfung der Rindertuberkulose mit meinem Bovovaccin wirksam gefundenen Methode für mich ausgeschlossen blieb. Erst von dem Zeitpunkt ab begann ich ernstlich mit einem zur Bekämpfung der menschlichen Tuberkulose geeigneten Mittel zu rechnen, als ich in dem TC eine Substanz gefunden hatte, die ihrerseits nicht vermehrungsfähig ist und trotzdem an Schutz- und Heilwirkung den lebenden Bacillen weit überlegen gemacht werden kann durch ihre successive Umwandlung in das TX.

Die TC Gewinnung beginnt mit der Befreiung der Tuberkelbacillen von drei Substanzgruppen: 1) der in reinem Wasser, 2) der in 10%iger Kochsalzlösung löslichen, mit Tuberkulinwirkung behafteten Proteinsubstanzen; ausserdem müssen aber noch 3) die in Alkohol und Aether löslichen Substanzen aus dem Tuberkelbacillus entfernt werden, ehe man zum relativ reinen C gelangen kann.

Es bleibt von dem Tuberkelbacillus nach Entfernung der eben genannten drei Substanzgruppen ein Restbacillus, der schliesslich durch Zerkleinerung in eine amorphe Masse verwandelt wird, welche letztere nach der Einführung in das Unterhautgewebe tierischer, tuberkulose-empfänglicher Individuen von Zellen aufgenommen wird, die aus lymphatischen Keimcentren hervorgehen.

Unter gewissen Umständen kann man beobachten, wie die mit TC sich imprägnierenden Zellen zu sogenannten oxyphilen bezw. eosinophilen Zellen werden.

Von fundamentaler Bedeutung für das Verständnis der therapeutischen TC-Wirkung ist für mich die Feststellung der Tatsache geworden, dass das TC, obwohl es kein vermehrungsfähiges Agens ist, die Fähigkeit zur Erzeugung von Tuberkeln besitzt. Die TC-Tuberkel verkäsen und erweichen aber niemals, sie sind von selbst heilbar und sie heilen in der Weise aus, dass ihr Gewebe in eben demselben Gewebe ohne Rest aufgeht, aus welchem sie hervorgegangen sind.

Man kann die, im Vergleich zur Verarbeitung der Tuberkelbacillen meines Bovovaccins zum TX in Rinderkörper, schon viel

weniger langwierige und anstrengende Umarbeitung des TC in TX den animalischen Körperzellen noch sehr erleichtern durch gewisse Präparationen in vitro, sodass schliesslich ähnliche Unterschiede in der Schnelligkeit und Unschädlichkeit der Tuberkulose-Immunisierung sich demonstrieren lassen, wie sie durch die Ehrlich'schen Ausdrücke „active und passive Immunisierung" gekennzeichnet werden. Ueber diesen Teil meiner Untersuchungen werde ich genaue Angaben machen im zweiten Teil meines Buches, welches den vollen Titel trägt: „Moderne phthisiogenetische und phtisiotherapeutische Probleme".

Aus dem ersten Teil dieses Buches habe ich einige Abschnitte veröffentlichen] lassen als Festartikel zu unserem Congress in der Ihnen allen bekannten Monatschrift „Tuberkulosis".

Der therapeutische Teil meines Buches soll aber nicht früher publiciert werden, als bis über die Unschädlichkeit und Nützlichkeit meines Tuberkulosemittels für den Menschen bestätigende Mitteilungen seitens solcher Praktiker vorliegen, die mehr Erfahrung besitzen wie ich in Bezug auf den Verlauf und die Prognose von einzelnen Tuberkulosefällen des Menschengeschlechtes.

Abgesehen von der erst noch empirisch und statistisch zu beweisenden Anwendbarkeit meines Tuberkulosemittels zum Zwecke einer präventiven und curativen Therapie der menschlichen Tuberkulose erscheint es mir zweckmässig und notwendig, dass inzwischen durch experimentell arbeitende Tuberkuloseforscher die Richtigkeit und die sichere Wiederkehr meiner Heilresultate an Tieren auch ausserhalb meines eigenen Laboratoriums kontrolliert wird.

Sie wissen, dass schon oft von angesehenen Tuberkuloseforschern Mittel angekündigt worden sind, die im Tierversuch, und insbesondere auch im Meerschweinversuch, schützende und heilende Wirkung ausüben sollten. Ich nenne vor allen das Koch'sche Alttuberkulin und Neutuberkulin und dann ausserdem noch Maragliano's und Marmorek's Tuberkulosesera. Sie wissen aber auch, dass in anderen Laboratorien die von den Erfindern gerühmten Wirkungen dieser Mittel nicht bestätigt werden konnten.

Ich hoffe nun, dass diejenigen Experimentatoren, welchen ich nach der Rückkehr zu meinen Marburger Arbeiten mein Mittel anvertrauen will, nicht blos eben so gute, sondern noch bessere therapeutische Resultate bekommen werden wie ich. Denn ich halte mein Mittel noch für vervollkommnungsfähig. Auch die Art und Weise seiner Anwendung kann vielleicht noch mit Vorteil modificiert werden. Die gegenwärtige Situation hat, wie ich ausdrücklich betonen möchte, ausserordentlich grosse Aehnlichkeit mit derjenigen, in welcher ich mich vor 15 Jahren befand, als ich das neue Diphtheriemittel entdeckt hatte. Gleich am Beginne der Entdeckung im Jahre 1889 hatte ich über ihre praktische Wichtigkeit nicht die geringsten Zweifel. Vier Jahre aber mussten noch nach meiner ersten Mitteilung vergehen, ehe meine wissenschaftlichen Forschungsergebnisse allgemeine Anerkennung fanden, und wahrscheinlich hätte die Anerkennung noch viel länger

auf sich warten lassen, wenn nicht mein hochverehrter Freund Emil Roux mit seinem Vortrag in Budapest sich an meine Seite gestellt hätte als Vorkämpfer für die Nutzbarmachung des Diphtherieserums zur Heilung der Diphtherie.

Meine Damen und Herren! Sie werden fragen, wie lange Zeit noch vergehen wird, ehe mein Tuberkulosemittel zur wirksamen Waffe im Kampfe gegen die menschliche Tuberkulose geworden sein wird? Ich weiss es nicht. Das hängt von vielen Umständen ab: Von meiner Arbeitsfähigkeit und Arbeitsfreudigkeit; von meiner taktischen Geschicklichkeit und von Zufälligkeiten, die nicht in meinem eigenen Machtbereich liegen.

Möchte ein gütiges Geschick mir auch diesmal einen Mitkämpfer mit der werbenden Kraft und der über jeden Zweifel erhabenen Uneigennützigkeit Roux's schenken! Dann, hoffe ich, wird schon der nächste internationale Tuberkulosecongress im Kampf gegen die menschliche Tuberkulose wesentliche Fortschritte zu verzeichnen haben.

Französischer Text des Vortrags.

Au cours des deux dernières années, je suis arrivé à reconnaître avec certitude l'existence d'un principe *curateur* complètement différent du principe antitoxique décrit par moi il y a quinze ans.

Ce nouveau principe curatif joue le rôle essentiel dans l'action immunisatrice de mon „bovovaccin“ qui, depuis quatre ans, a fait ses preuves dans la pratique agricole pour la lutte contre la tuberculose des bovidés.

Ce principe repose sur l'imprégnation des cellules vivantes de l'organisme par une substance provenant du virus de la tuberculose et que je nomme TC.

Lorsque la TC est devenue une partie intégrante des cellules de l'organisme des animaux traités par elle et qu'elle est métamorphosée par ces cellules, je la désigne sous la formule TX.

Dans le bacille de la tuberculose, la TX ou pour mieux dire la TC préexiste, comme un agent doué d'un grand nombre de qualités extraordinaires. Cet agent remplit, dans le bacille tuberculeux, la fonction de substance *formative*. En outre, il possède des qualités *fermentatives* (et spécialement *catalytiques*).

Cet agent peut fixer d'une manière élective, par contact, d'autres substances (phénomène qu'on a nommé „*adsorption*“); de plus, dans certaines conditions, il possède de qualités *assimilatrices*. En un mot, il représente le „principe quasi vital“ des bacilles.

Pour moi, dans le processus d'immunissation des bovidés contre la tuberculose, la TC des bacilles est délivrée des substances accidentelles; elle exerce une action symbiotique à l'intérieur des cellules organiques en particulier dans les éléments cellulaires qui dérivent

des centres germinatifs du tissu lymphatique. La présence de la TC est la cause, d'une part, de l'hypersensibilité à la tuberculine de Koch, et, d'autre part, de la réaction protectrice contre la tuberculose.

La route a été longue par laquelle, après avoir vaincu bien des obstacles, je suis arrivé à la conception, esquissée ci-dessus, du mode d'immunisation antituberculeux. Cette conception d'une immunité *cellulaire*, qui est toute différente de l'immunité *humorale* antitoxique, je tiens à dire que je n'y serais pas parvenu sans la connaissance très intime des travaux de Metchnikoff sur la phagocytose.

Si je voulais présenter en details les preuves démonstratives de l'exactitude de ma conception, je serais obligé de vous retenir de longues heures. J'en ai exposé une partie dans le premier fascicule d'un livre qui sera intitulé „*Problèmes modernes phtisiogénétiques et phtisiothérapeutiques éclairés par l'Histoire*" Quelques passages de ce premier fascicule viennent de paraître dans le „Tuberculosis" (Septembre 1905).

Je ne veux ici que tenter de décrire la nature et le mode d'action de la nouvelle méthode thérapeutique née de mes études scientifiques sur la tuberculose.

Cette nouvelle méthode est, je le crois, appelée à protéger les hommes, menacés par la phtisie, contre les conséquences nocives de l'infection tuberculeuse. Je considére comme un grand honneur de pouvoir faire, devant l'assemblée gènérale du Congrès de Paris, une courte communication sur „un moyen de lutter contre la tuberculose par un remède nouveau".

Je suppose connue ma méthode de vaccination contre la tuberculose des bovidés. Sans que j'aie besoin d'insistier, on voudra bien admettre que j'ai envisagé toutes les possibilités d'appliquer ce procédé en vue de combattre la tuberculose de l'homme. Mais mon expérience m'a fermement décidé à renoncer definitivement à introduire dans le corps humain, pour un but thérapeutique, des bacilles tuberculeux vivants.

Ainsi, le traitement antituberculeux, chez l'homme commence pour moi avec la découverte du reméde dont je vais parler.
Après l'esquisse, tracée plus haut, du mode d'immunisation contre la tuberculose, il sera compréhensible, sans plus de détails, que je m suis efforcé, sans trêve ni repos, d'épargner à l'organisme le travail, toujours long et périlleux, de l'élaboration de la TC. J'y suis arrivé par des expériences *in vitro*. J'ai transformé l'immunisation *active*, pour parler comme Ehrlich, en une immunisation *passive*.

Condensant en quelques mots les résultats de mes travaux, je dirai que, pour libérer la TC des substances empêchant son action thérapeutique, il est bon de distinguer trois groupes de substances bacillaires.

1° Une substance *soluble seulement dans l'eau pure*, et qui possède une action fermentative et catalytique. De cette substance soluble dans l'eau dérivent les parties toxiques de la tuberculine Koch. Cette substance a toutes les qualités chromophiles, physiques et chimiques de la *Volutine*, décrite par notre botaniste de Marbourg, Arthur Meyer. Je nomme cette substance TV.

Pour donner une idée du pouvoir toxique de la TV, je puis dire qu'*un gramme* de cette substance, à l'état sec, est plus puissant qu'*un litre* de tuberculine de Koch.

2° Une substance globulineuse, soluble seulement dans un sel neutre (par exemple le chlorure de sodium à 10 p. 100); cette substance est nommée par moi TGL; elle, aussi, est toxique à la façon de la tuberculine de Koch.

3° Plusieurs substances *non toxiques,* solubles seulement dans l'alcool, l'éther, le chloroforme etc.

Une fois que le bacille tuberculeux a été délivrè de ces trois groupes de substances, il lui reste un corps, que je désigne sous le nom de *Restbacillus.*

Ce Restbacillus possède encore la forme et les qualités tinctoriales des bacilles tuberculeux. Au moyen de préparations convenables. il peut être modifié de façon telle qu'il devienne une *substance amorphe* directement résorbable par les cellules lymphatiques du cobaye, du lapin, du mouton, de la chèvre, des bovidès et des chevaux.

La substance amorphe est élaborée et métamorphosée par les cellules lymphatiques de ces différents animaux et ces cellules deviennent oxyphiles ou éosinophiles. Parallèlement aux métamorphoses des cellules sous l'influence de la TC, l'état d'immunité de l'organisme évolue.

Un fait fondamental est que la TC, substance non reproductible, posséde cependant le pouvoir de donner naissance au tubercule. *Le Tubercule ainsi créé ne se caséifie pas et ne se ramollit jamais.* Il correspond exactement à la „granulation tuberculeuse de Laënnec“. Dans certaines conditions, la TC peut déterminer aussi l' „infiltration grise“ et l' „infiltration gélatiniforme“ de Laënnec.

Par des expérinnces sur différents mammifères, j'ai pu me convaincre que la TC, préexistant, comme je l'ai dit, dans les bacilles, tuberculeux, peut être élaborée *in vitro*, de façon à en faire un remède qui pourrait être aussi appliqué sans danger à la thérapeutique humaine. La partie thérapeutique de mon livre, qui devrait paraître l'année prochaine, ne verra le jour que quand l'efficacité thérapeutique et l'innocuité de mon nouveau remède auront éte démontrées par des cliniciens autrement versés que moi dans la connaissance des variétés individuelles de la phtisie pulmonaire et de son pronostic.

D'autre part, il me paraît nécessaire que d'autres savants, travaillant dans d'autres laboratoires contrôlent l'action thérapeutique de mon remède sur les animaux et constatent le fait qu'on ne connaît pas encore, jusqu'a ce jour, un agent thérapeutique ayant une pareille valeur,

Vous savez que, jusqu'ici, la tuberculine de Koch et sa nouvelle tuberculine (TR), le sérum de Moragliano, celui de Marmorek. ainsi que plusieurs autres préparations signalées comme specifiques, auraient eu, au dire de leurs inventeurs, une efficacité, préventive ou curative; mais vous savez aussi qu'à leur suite, beaucoup d‚autres observateurs ne sont pas parvenus à obtenir d'aussi bons résultats, surtout sur le cobaye.

J'espère être plus heureux et j'espère que tous les savants auxquels, après mon retour à Marbourg, je confierarai mon remède pour qu'ils l'expérimentent, obtiendront, dans leurs laboratoires, d,aussi bons et même de meilleurs effets thérapeutiques que moi-même.

Je vous prie de ne pas oublier que ma communication d'aujourd'hui rappelle singulièrement celle que je faisais en 1890 „sur un nouveau remède contre la diphtérie". Ma conviction de l'importance capitale de cette découverte a été, au cours de ces quinze années, confirmée dans le monde entier, d'une façon éclatante.

Mais après ma communication, il ne s'écoula pas moins de quatre ans avant que les praticiens prissent confiance. Peut-être aurais-je dû attendre plus longtemps encore la reconnaissance de l'exactitude et de l'importance de mes assertions scientfiques, si mon grand ami, M Emile Roux, ne s'était levé, à Buda-Pesth, pour combattre avec moi la diphtérie, „.tueuse d'enfants"!

Combien de temps s'écoulera encore pour que la découverte et l'utilisation de mon nouveau remède contre la tuberculose reçoivent la consécration publique qui lui donnera la constatation de sa valeur pratique? Je l'ignore. Bien des facteurs peuvent intervenir ici: ma joie au travail et mon activité, mon habileté de tacticien, et aussi la bonne fortune: qu'elle me donne un compagnon de lutte de la valeur de Roux, ayant la même force conquérante et le même désintéressement à l'abri de tout soupçon! et alors j'espère que le prochain Congrès de la tuberculose prendra note des progrès considérables accomplis dans la lutte contre la phtisie humaine.

Trotz meiner ausdrücklichen Erklärung im Pariser Vortrag, dass ich erst nach Jahresfrist die thierexperimentell festgestellten Heilkräfte des TC bezw. des TX soweit erforscht haben werde, dass danach meinen Fachgenossen das neue Mittel zur Prüfung am Menschen übergeben werden kann, werde ich mit Briefen und Telegrammen von Aerzten und Patienten überschüttet, die alle um jeden Preis, womöglich mit telegraphisch übermittelter Gebrauchsanweisung, das Schwindsuchtmittel von mir haben wollen. Ich bin nicht in der Lage derartige Bitten und Fragen im Einzelnen zu beantworten, und ich benutze diese Gelegenheit, um von Neuem nachdrücklich zu betonen, dass ausser einigen wenigen Instituten, die jetzt schon designirt sind, Niemand Präparate von mir erhält, bevor ihre Freigabe öffentlich bekannt gemacht sein wird. Ebensowenig können die Briefschreiber auf eine Beantwortung ihrer mehr oder weniger wissenschaftlichen Fragen und auf eine Berücksichtigung ihrer Ratschläge und Angebote rechnen.

Erster Theil.

Erstes Kapitel.

(Baillie, Vetter, Bayle, Laënnec, Lebert, Villemin, Virchow).

Inhalts-Angabe.

1. Einleitung.

Unter dem Titel „Phthisiogenetische und phthisiotherapeutische Aphorismen“ werde ich im nächsten Jahre die Ergebnisse meiner experimentellen und historisch-kritischen Studien, betreffend die Entstehung und Bekämpfung der tuberkulösen Lungenschwindsucht, veröffentlichen.

Den spröden und nur schwer zu einem übersichtlichen Ganzen verarbeitbaren Stoff habe ich unter die folgenden Kapitel-Ueberschriften vorläufig unterzubringen versucht:

1. Tuberkulöses Gewebe, Tuberkel, Tuberkulose und Schwindsucht.

2. Skrofeln, Skrofulose, skrofulöse Diathese, Perlsucht und Schwindsucht.

3. Das Infektiositätsproblem und das Contagiositätsproblem in der Tuberkulosefrage (einschliesslich des Problems der Schwindsucht-Vererbung).

4. Das Tuberkulosevirus, die Koch'schen Tuberkelbacillen und ihre Zerfallsprodukte.

5. Die Schwindsuchtentstehung und die Verhütung der menschlichen Schwindsucht durch isolirende, desinficirende, diätetische und klimatotherapeutische Massnahmen.

6. Die experimentelle Tuberkulosetherapie und die Bekämpfung der Rindertuberkulose.

7. Biogenetische Probleme in der Tuberkulosefrage. (Ontogenetische, phylogenetische, histogenetische und ätiologische Aphorismen betreffend das Tuberkulosevirus und die tuberkulose-empfänglichen Individuen).

8. Lymphogene Keimzellen einiger Säugethiere und ihre Differenzirung unter dem Einfluss toxischer und alimentärer Agentien.

9. Kraftquellen, Leitbahnen und Kraftübertragung durch contagiöse Momente im thierischen Organismus.

10. Das Fermentproblem in der medicinischen Biologie.

11. Mein Programm für die präventive und curative Bekämpfung der menschlichen Lungenschwindsucht mit Hilfe eines neuen Tuberkulosemittels.

12. Organisatorische Aufgaben.

Aus den schon jetzt zum Theil im Druck vorliegenden Kapiteln meiner „Aphorismen“ habe ich für den vorliegenden Festartikel Einiges entnommen, was geeignet sein dürfte zur Begründung meiner

Forderung, dass man bis zu den Quellen unserer heutigen Vorstellungen über das Wesen, die Bedeutung, die Entstehung und die zweckgemässe Bekämpfung der menschlichen Lungeschwindsucht zurückgehen muss, wenn man sich darüber klar werden will, ob und inwiefern wir Fortschritte oder Rückschritte gemacht haben in der Auffassung und praktischen Behandlung des ganzen Schwindsucht-Problems und seiner unzähligen Seitenprobleme.

Ich werde mich an dieser Stelle hauptsächlich zu beschäftigen haben mit den Begründern unserer modernen Lehre von den Tuberkeln und der tuberkulösen Lungenschwindsucht: Mit dem Engländer Baillie, mit dem Oesterreicher Vetter, mit den französischen Tuberkuloseforschern Bayle und Laënnec; ferner mit Lebert, mit Villemin und mit Virchow.

Die Namen Villemin und Virchow sind aller Welt bekannt, und in medicinischen Fachkreisen ist man sich im Grossen und Ganzen auch wohl bewusst, an welche Theilgebiete der Tuberkuloseforschung diese beiden Männer ihre eigene Arbeit angefügt haben. Weniger bekannt sind die grundlegenden Arbeitsergebnisse der erstgenannten fünf Tuberkuloseforscher. Baillie gehört noch dem 18. Jahrhundert an mit seiner grossen Entdeckung derjenigen Tuberkel, über deren Existenz, Natur und Beziehung zur Lungenschwindsucht bibliothekenfüllende Bände geschrieben worden sind; auf eine Stelle im „Biographischen Lexikon hervorragender Aerzte des 19. Jahrhunderts" hat er daher kein unbestrittenes Anrecht, obwohl er erst 1823 gestorben ist Aber auch die Namen Bayle's, Vetter's und Laënnec's habe ich in dem von Pagel herausgegebenen Lexikon nicht aufgefunden.

Der in Breslau (1813) geborene, in der Schweiz (Bex) akklimatisirte, in Paris 1878 verstorbene Lebert (ursprünglich Lewy) hat durch eine Autobiographie die Würdigung seiner wissenschaftlichen Leistungen erleichtert. Ueber ihn sowohl wie über Villemin, der 1827 in den Vogesen (Prey) geboren wurde, in Strassburg Medicin studirt hat und als pensionirter médecin-inspecteur der französischen Armee in Paris 1892 gestorben ist, habe ich ausführliche biographische Notizen in Pagel's Lexikon gefunden. Virchow lebt noch in unserem Gedächtnis fort, und wir werden uns mit seinem segensreichen, wie mit seinem störenden Einfluss auf den Gang der Tuberkuloseforschung noch viel zu beschäftigen haben.

Ich kann nur bruchstückweise hier anführen, mit welchem Antheil nach meinem Urtheil die hier genannten 7 Forscher in die aktuelle Tuberkuloseforschung hineinragen; einen Namen, den des von mir sehr hochgeschätzten Wiener Pathologen Rokitansky (1804 geboren in Böhmen, gestorben 1878, als Mitglied des Herrenhauses, Präsident der Wiener Akademie, membre de l'Institut de France u. s. w. in Wien), muss ich ganz weglassen, da die moderne, in Virchow's medicinischer Sprache redende jüngere Generation erst nach einem vorurtheilsfrei in den Geist Rokitansky's eindringenden Studium die Beschreibung seiner phthisiogenetischen Forschungsresultate verstehen kann. Ohne ein solches Vorstudium ist Rokytansky für die Mediciner von heute kaum besser verständlich, wie Paracelsus in den mit der astrologischen und kosmologischen Medicin sich beschäftigenden Kapiteln seiner hinterlassenen Schriften.

Nur Laënnec's Antheil an unserem jetzigen Wissen über die Beziehungen der Tuberkel zur Lungenschwindsucht möchte ich hier eingehender zu würdigen versuchen. Ich komme dabei leider zu dem

Ergebnis, dass wir gegenwärtig in bezug auf die ärztlichen Probleme der Lungenschwindsuchtfrage, als welche ich die Genese, Diagnose, Prognose und Therapie der einzelnen Schwindsuchtfälle, wie die epidemiologische Bekämpfung der Lungenschwindsucht ansehe, nicht wesentlich weiter sind, wie Laënnec, ja dass durch Virchow in einzelnen ärztlichen Schwindsuchtsfragen die medicinische Wissenschaft von heute rückständig ist und von neuem in Laënnec's Schule wird gehen müssen.

Unter allen Umständen aber hoffe ich den Leser davon überzeugen zu können, dass Laënnec nicht zu denjenigen Männern der medicinischen Wissenschaft gehört, die man ohne Schaden der Vergessenheit anheim fallen lassen darf. Er würde, trotz der vielen und schönen Entdeckungen von ätiologischer Art, welche nach seinem Tode auf dem Tuberkulosegebiet gemacht worden sind, ohne weiteres anknüpfen können an seine eigenen ärztlichen Tuberkulosestudien, die er unbeendet hat liegen lassen müssen, weil die tuberkulöse Schwindsucht ihn vorzeitig der Welt entrissen hat (1826); er würde als Diagnostiker, als Prognostiker und als Therapeut Wesentliches aus den letzten 80 Jahren kaum zuzulernen haben und sicherlich eine gute Figur machen, sowohl unter unseren Klinikern, als auch unter unseren pathologischen Anatomen, ohne seinerseits von Neuem in die moderne Tuberkulose-Schule gegangen zu sein!

---

2. Schwindsucht, Skrofulose und Tuberkulose.

Von Phthisis oder Schwindsucht menschlicher Individuen sprechen wir, wenn wir das Körpergewicht und die Körperkräfte allmählich schwinden sehen in der Blüthe der Jahre. Vorzugsweise wird der Krankheitsname „Phthisis“ angewendet auf den mit Lungenerkrankung einhergehenden Körperschwund (Phthisis pulmonum oder Lungenschwindsucht) im heranwachsenden Alter und auf der Höhe der Lebensjahre.

Seit etwa 100 Jahren wird die Lungenschwindsucht in einen ursächlichen Zusammenhang gebracht mit der Lungentuberkulose, und selbst im Volksmund gilt gegenwärtig das Wort Schwindsucht als gleichbedeutend mit tuberkulöser Lungenschwindsucht. In früheren Jahrhunderten besagte scrofulöse Schwindsucht fast genau dasselbe, was jetzt tuberkulöse Schwindsucht genannt wird.

Die Lungenschwindsucht ist mit allen ihren charakteristischen Symptomen, soweit sie mit unseren Sinnesorganen direkt wahrnehmbar sind, schon von den ältesten medicinischen Schriftstellern beschrieben worden.

Kaum weniger alt sind die Berichte, welche die Lungenschwindsucht in einen ursächlichen Zusammenhang bringen mit Geschwulstbildungen. Die alten Griechen brauchten für solche die Lungenphthisis begleitenden und verursachenden Geschwülste das Wort *φυματα*, um zum Ausdruck zu bringen, dass fremdartige Gewächse Saft und Kraft dem menschlichen Organismus entziehen. Hippokrates unterschied dann die *χοιράδες* als eine besondere Geschwulstart, welche dadurch ausgezeichnet ist, dass ihr das Kriterium des akuten Verlaufs und der Entzündlichkeit abgeht. In der lateinischen Sprache bedeutet nach dem Zeugniss von Galen „scrofulae“ dasselbe, wie die Hippokratischen *χοιράδες*. Galen definirt nämlich die Skrofeln als eine „adenum passio . . ., non ex calida materia, neque ad suppurationem properante, sed potius quodam modo pituitosiore et frigidiore consistens.“ Über die Etymologie des Wortes Scrofula will ich im Folgenden citiren, was Virchow darüber in seinem Geschwulstwerk (Bd. II S. 558) sagt:

„Scrofula oder Scrophula ist die wörtliche Uebersetzung des griechischen Choeras, welches sich einigemale bei Hippokrates findet; beide Ausdrücke bezeichnen zunächst ein junges Schwein (scrofa, *χοῖρος*), sind also, wie so viele andere Krankheitsnamen des Alterthums, von einer Thierähnlichkeit hergenommen. Die Alten selbst leiten sie davon her, dass die Choeraden so vielfach seien, wie die Jungen eines Schweines, oder davon, dass die Schweine gerade an dieser Krankheit leiden, oder endlich davon, dass die Schweine einen drüsenreichen Hals haben. ... Erst in der salernitanischen Schule gewinnt das Wort Skrofel wirkliches Bürgerrecht, und obwohl man sich grosse Mühe gab, die Skrofeln von den Drüsen zu unterscheiden, so kann doch kein Zweifel sein, dass es im Wesentlichen dasselbe bedeutete, wie heut zu Tage.“

Das „heut zu Tage“ im obigen Citat bezieht sich auf die 60ger Jahre des vorigen Jahrhunderts.

Wenn wir fragen, was im Beginn des 20sten Jahrhunderts das Wort Skrofel bedeutet, so lautet die Antwort sehr verschieden in den Lehrbüchern verschiedener Autoritäten auf dem Gebiet der Skrofelkrankheit oder Skrofulose. In manchen Lehrbüchern der Kinderheilkunde und in manchen monographischen Bearbeitungen der skrofulösen Erkrankungen lässt man nichts gelten als echt skrofulös, was nicht tuberkulösen Ursprungs ist, d. h. nach dem gegenwärtigen Sprachgebrauch, was nicht unter Mitwirkung von Koch'schen Tuberkelbacillen entstanden ist. In anderen Darstellungen dagegen wird neben einer auf tuberkulöser Grundlage entstehenden Skrofulose noch eine besondere, nicht tuberkulöse Skrofelelentstehung gelten gelassen. Auch als Virchow vor nunmehr 40 Jahren die oben citirten Sätze schrieb, waren sich die Gelehrten durchaus nicht einig über den Begriffsinhalt des Wortes Skrofulose.

Es gab nämlich in jener Zeit Autoren, von welchen, histogenetisch und ätiologisch, zwischen skrofulösen und tuberkulösen Prozessen gar kein Unterschied gemacht wurde; und andererseits erklärten sich sehr gewichtige Stimmen, darunter die von Virchow, für eine strenge Scheidung von Tuberkulose und Skrofulose, so dass tuberkulöse und skrofulöse Krankheitsprocesse, auch wenn sie gleichzeitig in einem und demselben Individuum und in einem und demselben Organ vorkommen, als ganz verschiedene Krankheitseinheiten betrachtet werden müssten. Ausserdem gab es noch solche Forscher, welche Uebergänge und Umwandlungen von Skrofeln in Tuberkel zulassen wollten. Diese terminologische Unsicherheit ist auch jetzt noch nicht aus der Medicin verschwunden.

Wir sehen also, dass in der Geschichte der medicinischen Wissenschaft mit den Worten Tuberkulose und Skrofulose ein ganz verschiedener Sinn verbunden wird, je nachdem diese oder jene Fachautorität über die Beziehungen zwischen Tuberkulose und Skrofulose entscheidet. Das eine Mal soll man glauben, es handle sich um identische Krankheiten, das andere Mal, wir hätten es mit ganz verschiedenen Krankheiten zu thun, ein drittes Mal, die Tuberkulose sei ein Theilgebiet der Skrofulose, das vierte Mal gerade umgekehrt, die Skrofulose sei ein Theilgebiet der Tuberkulose.

Bei einiger Überlegung wird Jedermann zugestehen, dass eine derartige Sprachverwirrung das Zeichen wissenschaftlicher Unreife des Lehrgebiets ist, zu dessen Machtbereich die hier infragestehenden Krankheitsbegriffe gehören; und es kann nicht bloss am guten Willen der einzelnen Forscher liegen, wenn sie sich untereinander über den Sprachgebrauch nicht einigen können, wo doch allgemein anerkannt wird, dass eine unzweideutige Begriffsbestimmung der zur Diskussion stehenden Worte die allererste wissenschaftliche Forderung ist. In der Wissenschaft, die sich mit der Erforschung der Skrofulose und Tuberkulose abgibt, sind diese Worte aber nicht bloss zweideutig, sondern sogar vierdeutig, wie wir gesehen haben!

Um zu verstehen, wie man in diesen Zustand, der an den babylonischen Thurmbau erinnert, hineingerathen ist, will ich zunächst eingehen auf den Sinn, welcher in die Worte Tuberkulose, Tuberkel und tuberkulös heutzutage hineingelegt wird, und dann auf das geschichtliche Werden des gegenwärtigen Tuberkulosebegriffs.

Heutzutage gilt jede krankhafte Veränderung, welche makroskopisch und mikroskopisch, auscultatorisch und perkutorisch, toxikologisch (durch Tuberkulinprüfung) oder sonst irgendwie auf die Wirkung der Koch'schen Tuberkelbacillen zurückgeführt werden kann, als tuberkulös. Auch wo

von einem Tuberkulum, d. h. von einem relativ kleinen knötchenförmigen Gewächs, gar nichts vorhanden ist, wird dieser Wert angewendet. So sind Tuberkelbacillen doch ganz gewiss keine Tuberkel; trotzdem tragen wir kein Bedenken, die Infektion mit Tuberkelbacillen als tuberkulöse Infektion zu bezeichnen. Das liesse sich noch rechtfertigen, wenn jedesmal die Infektion mit Tuberkelbacillen zur Tuberkelbildung führen würde. Wir wissen aber, dass eine solche Voraussetzung für viele Fälle nicht zutrifft.

---

3. Tuberkel.

I. Die scrofulösen Tuberkel der älteren Autoren und Baillie's Entdeckung der Granulationstuberkel.

„Tuberkulum" bedeutet ursprünglich soviel wie ein kleiner Auswuchs an einem grösseren Ganzen, eine relativ kleine Protuberanz. Tuberkulum ist das Diminutiv von „Tuber," welches Wort in's Deutsche übersetzt werden kann mit „Gewächs." Vorzugsweise werden knollenförmige Gewächse als Tubera bezeichnet.

Kleine knollenförmige Auswüchse, Gewächse, oder Geschwülste, ohne Rücksicht darauf, ob sie etwas Krankhaftes oder durchaus Normales darstellen, finden wir in der medizinischen Kunstsprache vielfach unter dem Namen von Tuberkeln vor. Wir kennen beispielsweise ein tuberculum majus und ein tuberculum minus noch jetzt in der Anatomie der Knochen. Hart sich anfühlende knorpelähnliche, fibröse und kapselartige Gebilde, wenn sie eine rundliche Gestalt hatten, sind aber schon von älteren Forschern auch in pathologischem Sinne Tubercula genannt worden. So citirt Virchow aus Celsus (Medicina Lib. VII, Cap. 6) folgende Stelle: „In capite multa variaque tubercula oriuntur: ganglia, meliceridas, atheromata nominant; aliisque etiam num vocabulis quaedam alii discernunt: quibus ego steatomata quoque adjiciam." Ferner: „Condyloma est tuberculum, quod ex quadam inflammatione nasci solet." (Lib. VI, Cap. 18), wozu ergänzend, wegen des Kriteriums der Härte, noch aus Liber VII, Cap. 30 das Citat „At tubercula, quae condylomata appelantur, ubi induruerunt" hinzugefügt werden möge.

Auf knötchen- und knotenförmige Neubildungen in der Lunge, welche zur Lungenschwindsucht in Beziehung stehen sollten, hat am Ende des 17. Jahrhunderts Sylvius den Ausdruck „Tuberkel" angewendet. In den Mittelpunkt der Lehre von der Entstehung der Lungenschwindsucht ist die Tuberkelbildung im heutigen Sinne des Wortes aber erst durch die französischen Forscher Bayle und Laënnec im Beginne des vorigen Jahrhunderts gestellt worden, nachdem Ende des 18. Jahrhunderts der Engländer Baillie, als erster, eine genaue Beschreibung geliefert hatte von der Eruption junger Tuberkel im Lungenparenchym, ihrer Gruppirung, ihrem Anwachsen und Verschmelzen zu grösseren Knoten. Baillie lehrte, dass diese Tuberkel scrofulöse Tuberkel seien, später zerfallen und durch ihren Zerfall die Lungenschwindsucht bedingen (Matth. Baillie, „Anatomie des krankhaften Baues von einigen der wichtigsten Theile im menschlichen Körper." Aus dem Englischen übersetzt von Sömmering. Berlin 1794).

Der berühmte Anatom Sömmering schickte seiner Uebersetzung des Baillie'schen Buches, welches ihm Graf Carl von Harrach aus England mitgebracht hatte, eine enthusiastische Würdigung seines Inhalts in einer Vorrede voraus, aus welcher ich folgende Bemerkungen von allgemeiner Bedeutung wiedergebe:

„Die in unseren Tagen gar nicht seltenen Leicheneröffnungen tragen oft recht wenig zum Aufschlusse der Pathologie bei. Man weiss meistens

nicht Was noch Wie man suchen soll. man zerschneidet den Leichnam nach hergebrachtem Zunftgebrauch und wundert sich dann, dass man nichts Besonderes findet". (mit anderen Worten: was nicht auch diejenigen schon gesehen haben, die den Zunftgebrauch eingeführt haben.)

Keine Anweisung, zu seciren, kann hier aushelfen. Solche Dinge lassen sich nicht lehren. Ueberlegung bei vorkommenden Fällen und ein nach der Krankheitsgeschichte modificirter Plan zur Untersuchung. der während der Untersuchung selbst nach den sich zeigenden Erscheinungen oft und mannigfach abgeändert werden muss, darf allein die Richtung der ferneren Untersuchung bestimmen.

Die Natur der Sache selbst, nicht der Handwerksgebrauch, muss die Augen und die Hände des Untersuchenden leiten. . .

In diesem Geiste finden wir vorliegendes Werk Baillie's abgefasst."

In lapidarem Stil wird von Baillie auf 268 kleinen Druckseiten ein das ganze Gebiet der abnormen Leichenbefunde umfassendes Material dem Leser vorgeführt. Was speciell das Tuberkulosegebiet angeht, so finden wir bei Baillie für jedes innere Organ Beispiele vor; aber immer unter der Charakterisirung als skrofulöser Krankheitsprodukte.

Baillie ist der Endecker der Granulationstuberkel und der Begründer der Lehre von dem skrofulösen Charakter der zur Lungenschwindsucht führenden Tuberkel; die Tuberkelbildung ist ihm eine besondere Manifestation der Skrofulose.

II. Vetter's Bekämpfung der Lehre von den scrofulösen Tuberkeln.

Diese Auffassung ist zuerst wohl von dem Wiener Prosektor Vetter energisch bekämpft worden, welcher in seinen „Aphorismen aus der pathologischen Anatomie" (1803) dreierlei Arten der Lungenschwindsucht unterschied:

1. Eine entzündliche Phthisis pulmonum.
2. Eine mit der Eruption von zahlreichen kleinsten Knötchen einhergehende Tabes pulmonum.
3. Eine knotige Lungenschwindsucht (Phthisis tuberculosa), wobei die Bronchialdrüsen Ausgangspunkt und eigentlicher Sitz der Krankheiten sind.

Vetter's entzündliche Lungenschwindsucht wird insbesondere charakterisirt durch die Bildung von Eitersäcken, die sich eröffnen und Vomicae bilden. Sie entspricht unserer cavernösen Lungenschwindsucht. Die Tabes pulmonum ist eine acut verlaufende Granulationstuberkulose der Lunge. Die knotige Lungenschwindsucht endlich dürfte am meisten übereinstimmen mit den Fällen, in welchen der Leichenbefund die Lungen in dem Zustand der käsigen Hepatisation erkennen lässt.

Ganz im Gegensatz zu Baillie will Vetter von einer skrofulösen Lungenphthisis überhaupt nichts wissen, und auch in anderen Organen erkennt er die skrofulöse Natur derjenigen von Baillie beschriebenen Veränderungen, die wir jetzt tuberkulös nennen, nicht an.

„Es gehört, sagte Vetter (citirt nach Virchow's Artikel Phymatie, Tuberkulose und Granulie S. 42) wahrscheinlich zu den Nationalfehlern dieses sonst so vortrefflichen Beobachters, überall Skrofeln zu sehen."

Ich habe in meinen „Aphorismen“ wörtlich citirt, was Baillie über die Skrofulose, über die scrofulösen Produkte und über ihre Beziehungen zur Lungenschwindsucht ausgesagt hat. Danach kann gar kein Zweifel darüber Platz greifen, dass Baillie's Auffassungsweise der histogenetischen Ätiologie der Lungenschwindsucht in bester Übereinstimmung steht, mit dem, was wir heutzutage darüber wissen.

Dass wir gegenwärtig die von Baillie geschilderten hierhergehörigen Sektionsbefunde nicht unter die Begriffe skrofulöse Erkrankung, skrofulöse Produkte und Skrofulosis, sondern unter die zu Baillie's Zeit noch nicht existirenden Wortbildungen Tuberkulosis, tuberkulöse Erkrankung und tuberkulöse Produkte subsumiren, ist ebenso willkürlich, wie der moderne Sprachgebrauch gebildeter Germanen, welchem zufolge heutzutage statt „Fleischbrühe“ das Wort „Bouillon“ anzuwenden ist.

Im Folgenden schalte ich aus Sömmering's Uebersetzung den Abschnitt des Baillie'schen Buches ein, der sich mit den Lungentuberkeln beschäftigt.

„Knoten in den Lungen.

Keine kränkliche Erscheinung in den Lungen, ist so gemein, als Knoten. Sie bestehen in runden, weissen Körperchen, die durch ihre Substanz zerstreut liegen. Sie werden, wie ich glaube, in dem Zellstoffe, der die Luftzellchen der Lungen zusammenhält (also im interstiellen Gewebe), gebildet, und sind kein kränklicher Zufall von Drüsen, d. h. keine fremdartige Neubildung in Drüsen), wie man sich oft eingebildet hat. Anfangs sind sie sehr klein; nicht grösser als die Köpfe von sehr kleinen Nadeln, und in diesem Fall liegen sie oft in kleinen Klümpchen zusammen. Die kleinen Knötchen eines Klümpchens, wachsen wahrscheinlich zusammen und bilden einen grossen Knoten.[1]) Die gewöhnlichste Grösse der Knoten ist die einer Erbse, doch sind sie in dieser Rücksicht vieler Verschiedenheit unterworfen. Sie hängen ziemlich dicht an der Substanz der Lungen, und haben keine eigene Bedeckung der Kapsel. Schneidet man sie auf, so findet man sie aus einer weissen, glatten, sehr festen Substanz bestehen, welche oftmals zum Teil dicken, geronnenen Eiter[2]) enthält. Wird ein Knoten fast gänzlich in Eiter verwandelt, so erscheint er als ein weisses Kapselchen, in welchem sich Eiter findet. Wachsen verschiedene Knoten von beträchtlicher Grösse zusammen, so dass sie eine ziemlich ansehnliche knotige Masse[3]) bilden, so findet man gewöhnlich Eiter, wenn man sie aufschneidet. Der Eiter ist gemeiniglich dick und bröcklich; allein wenn er sich in ansehnlicher Menge findet, ist er dünner und gleicht dem Eiter eines gemeinen Geschwüres. Schneidet man in die Substanz der Lungen ein, so findet man bisweilen eine Menge von Abscessen, die von ziemlich beträchtlichen, in Eiterung übergehenden Knoten herrühren. In den Zwischenräumen dieser Knoten sind die Lungen oft von einem härteren, festern Gewebe, welches die Zellen grösstenteils verstopft. Das Gewebe der Lungen ist jedoch vielfältig rings um die Grenzen eines Abscesses vollkommen natürlich beschaffen.

1) Die „sehr kleinen“ von Baillie gesehenen Tuberkel sind nicht weiss oder weisslich, sondern grau und durchscheinend, wie Bayle später genau beschrieben hat. Ob diese grau durchscheinenden Granulationstuberkel in weissliche und gelblichweisse Tuberkel übergehen können, das ist noch immer zweifelhaft.

2) Soll wohl heissen Eiter mit Gerinnseln, bezw. käsiger Eiter.

3) Den später von Virchow sogenannten „Conglomerat-Tuberkel.“

Bisweilen sah ich eine Anzahl kleiner Abcsesse durch die Lungen zerstreut, von welchen keiner grösser als eine Erbse war. Der Eiter war in ihnen etwas dicker, als derjenige, welcher von gemeiner Entzündung entsteht, und glich dem skrofulösen Eiter. Wahrscheinlich entstanden diese Abscesse von einer Anzahl kleiner zerstreuter Knoten, welche zu eitern anfingen. Die Lungensubstanz, welche unmittelbar diese Abscesse umgab, war oft von vollkommen gesunder Beschaffenheit, und keine von den Zellen durch Verwachsung verschlossen.

Gehen Knoten in Abscesse über, so veranlassen sie eine der gewöhnlichsten Krankheiten in England, nämlich die Lungenschwindsucht.[1]) Bisweilen findet man Knoten in den Lungen sehr junger Kinder, z. B. von drei oder vier Jahren; doch kommen sie am häufigsten um die Zeit des Wachstums vor. Nicht weniger sieht man sie auch im hohen Alter entstehen.

Schneidet man die Lungen auf, so scheint bisweilen ein ansehnlicher Teil von ihnen in eine weissliche, weiche Materie verwandelt zu sein, welche einigermassen ein Mittel zwischen einer festen und flüssigen Materie hält, gerade wie eine skrofulöse Drüse, die eben zu eitern anfängt. Diese Erscheinung, glaube ich, kommt von skrofulöser Materie, die sich in die Zellensubstanz einer Portion der Lungen ablagert, und der Eiterung nähert. Sie scheint mit der Materie der Knoten einerlei zu sein, aber nur bloss gleichförmig über einen ansehnlichen Teil der Lungen sich zu ergiessen,[2]) da der Knoten eingeschränkt ist.

Die Lungen sind bisweilen in eine feste Substanz verwandelt, die sehr der Leber gleicht.[3])

Ein Teil der Lungen wird gelegentlich verknöchert, doch ist dies eine sehr seltene Krankheit."

Wenn man bedenkt, dass die vor mehr als 100 Jahren erfolgte Zusammenfassung derjenigen Lungenveränderungen, von welchen wir jetzt wissen, dass sie alle durch ein und dasselbe Virus hervorgerufen werden, noch immer mustergiltig ist, wenn man ferner bedenkt, dass nicht bloss der oben citirte österreichische Forscher Vetter, sondern auch Bayle, dem in Frankreich die Begründung der Lehre von den specifischen Lungentuberkeln zugeschrieben wird, und noch in der 2. Hälfte des vorigen Jahrhunderts unser Virchow, sich nicht überzeugen konnten von der ätiologischen Zusammengehörigkeit der von Baillie als Manifestationen einer einheitlichen Krankheit, der Skrofulose, geschilderten Lungenschwindsucht-Varietäten, — dann wird man nicht umhin können, die geistige Geburt des Begriffs „tuberkulöse Lungenschwindsucht" nach England zu verlegen. Damit scheint mir auch die Berechtigung der Forderung erwiesen zu sein, dass man nicht den wissenschaftlichen Ursprung des Tuberkulosebegriffs aus dem Skrofulosebegriff vergessen darf.

1) Dazu macht Sömmering die Bemerkung: „Auch in Deutschland ist diese Krankheit nur zu häufig, da nach unseres grossen Arztes C. L. Hoffmann's Erfahrung, der sechste Mensch an der Schwindsucht stirbt. — (Siehe Chavet de Phthisi hereditaria)."

2) Hier beschreibt Baillie den Zustand, welchen Laënnec 30 Jahre später tuberkulöse Infiltration, Virchow 60 Jahre später käsige Hepatisation genannt hat.

3) Man sieht, dass von Baillie der Begriff der Lungen-Hepatisation im heutigen Sinne dieses Wortes herstammt.

4. Skrofulöse Tuberkulose, tuberkulöse Skrofulose und Granulationstuberkulose.

Mir scheint, dass eine andere Einigung über den Sprachgebrauch bei der Abgrenzung des Geltungsbereiches der Skrofulose und Tuberkulose kaum möglich ist, als dass man entweder beide Begriffe identificirt und dann das eine Wort oder das andere Wort in einer consequenten Sprache der Wissenschaft nicht weiter verwendet; oder dass man sich zu einer solchen Wortdefinition entschliesst, welche das eine Wort zum Oberbegriff, das andere zum Unter- und Theilbegriff abstempelt. Letzteres wird nach meinem Dafürhalten ganz zweckdienlich dadurch erreicht, dass man dem einen Wort eine symptomatisch-klinische, dem anderen eine ätiologische Bedeutung beilegt.

Einen Ausweg der ersten Art haben Rilliet und Barthez vorgeschlagen („Traité clinique et pratique des maladies des enfants" von Rilliet u. Barthez): „Nous éliminons donc de la scrofule toutes les maladies qui ne sont pas tuberculeuses; ou plutôt nous aimerions mieux voir retrancher de la nosologie le mot de scrofule, pour le remplacer par celui de tuberculisation)."

Dieser Vorschlag, die Worte Skrofel, Skrofulose und scrofulös aus der medicinischen Sprache vollständig zu verbannen, hat jedoch nur bei einem mässigen Theil von literarisch thätigen Tuberkuloseforschern Anklang gefunden und schwerlich wird er jemals zu einer allgemein giltigen Verständigung führen. Nicht bloss der historische Sinn sträubt sich dagegen, sondern wir müssten uns geradezu ein neues Wort erfinden, um den schwer definirbaren, und doch aller Welt geläufigen Begriffsinhalt zum Ausdruck zu bringen, der zwar in dem Wort Skrofulose, aber nicht in dem Wort Tuberkulose für unser Sprachgefühl enthalten ist.

Dagegen scheint der zweite von mir angedeutete Ausweg heutzutage für alle diejenigen gangbar zu sein, welche von der ätiologischen Zusammengehörigkeit der Baillie'schen Skrofuloseprodukte überzeugt sind. Ich glaube nicht fehl zu gehen, wenn ich in dieser Beziehung einen consensus omnium voraussetze. Ein Sprachgebrauch, dem zufolge der Skrofulosebegriff, als klinisch wahrnehmbarer Symptomenkomplex, in substantivischer Form mit dem adjectivisch als „tuberkulös" bezeichneten ätiologischen Nebenbegriff verbunden wird, kann dann, wie mir scheint, von Niemand beanstandet werden. Hie und da spricht man ja auch bisher schon von „tuberkulöser Skrofulose".

Die Bezeichnung „tuberkulöse Scrofeln und tuberkulöse Skrofulosis" wird übrigens gerade denjenigen Autoren eine sprachliche Erleichterung gewähren, welche den Skrofulosebegriff ausdehnen auch auf solche Krankheitssymptome, die nach ihrer Meinung nicht auf die Wirkung von Tuberkelbacillen zurückzuführen sind. Für diejenigen Forscher aber, welche nur auf tuberkulöser Grundlage entstandene Krankheitsäusserungen skrofulös nennen, würde die tuberkulöse Skrofulose, als ein mit käsiger Metamorphose einhergehender Process, — im Unterschied zur typischen Eruption von Granulations-Tuberkeln — durchaus nicht überflüssig sein.

Ich habe schon angedeutet, dass in Frankreich, vielfach wohl auch in anderen Ländern, Bayle als Entdecker derjenigen specifischen Lungentuberkel angesehen wird, die von Laënnec tuberkulöse Granulationen genannt worden sind, von Rokitansky als einfach-faserstoffige, von Lebert als graue, von Virchow als „wahre" Tuberkel beschrieben wurden, und welche ich in dieser Arbeit als Granulationstuberkel bezeichne.

Bayle hat als junger Forscher unter der Leitung von Dupuytren gearbeitet und im Journal de Médecine in den Jahren 1803—1805 mehrere Abhandlungen veröffentlicht, in welchen er den Tuberkelbegriff einschränkte auf nicht verkäsende, knorpelharte, graue und durchscheinende Knötchenformen. Das Wort „Tuberkulose" hat er noch nicht gebraucht. Dieses Wort verdanken wir dem deutschen Kliniker Schönlein, der es Mitte der 30er Jahre des vorigen Jahrhunderts in die medicinische Kunstsprache einführte. Den Tuberkulose-Begriff aber hat Bayle vollkommen klar erfasst und mit dem Ausdruck „Tuberkulöse Diathese" deutlich abgegrenzt, wenn er sagt: „Peut-être conviendrait-il de désigner sous le nom de diathése tuberculeuse la tendance à la production de tubercules." Genau denselben Begriffsinhalt hat Schönlein seiner „Tuberkulose" gegeben, indem er dieses Wort als tuberkelbildende Anlage verstanden wissen wollte, nach Analogie des Wortes Skrofulose, welches er mit „skrofelbildende Anlage" übersetzte.

Trotz dieser scheinbar vollkommenen Übereinstimmung zwischen Bayle's tuberkulöser Diathese und Schönlein's Tuberkulose ist der sachliche Inhalt der beiden Wortbildungen toto coelo verschieden, da Bayle die Granulationstuberkel, Schönlein die verkäsenden Miliartuberkel meint. Schönleins Tuberkulose bedeutet soviel wie „skrofulöse Tuberkulose", während Bayle's tuberkulöse Diathese am besten durch den Ausdruck „Granulationstuberkulose" ersetzt wird.

Schönlein's Tuberkulose liefert immer und nur verkäsende Tuberkel, Bayle's Diathese tuberculeuse soll dagegen mit den verkäsenden Tuberkeln gar nichts zu thun haben und ausschliesslich submiliare, nie verkäsende Tuberkeln liefern.

---

5. Laënnec's Tuberkulose-Einheit, bestehend aus vier Tuberkelvarietäten und aus der tuberkulösen Infiltration.

Im internationalen Sprachgebrauch wurde der Tuberkulosebegriff im Sinne einer die Lungenschwindsucht bedingenden Anlage ziemlich allgemein angenommen nach dem Vorgang von Laënnec, dem unsterblichen Begründer der physikalischen Lungentuberkulose-Diagnostik und dem Schöpfer unserer noch heute giltigen Tuberkulose-Einheit.

Ich bin geneigt, Laënnec als bahnbrechenden Tuberkuloseforscher, mit Baillie, Villemin und Koch in einer Reihe zu nennen.

Von den älteren Autoren dürfte an aktueller Bedeutung für unsere heutigen phthisiogenetischen und phthisiotherapeutischen Probleme ihn keiner erreichen.

Durch die auskultatorische und perkutorische Untersuchung der Brustorgane phthisischer Menschen, im Verein mit pathologisch-anatomischen Leichenuntersuchungen, und unter Zuhilfenahme epidemiologischer Forschungsergebnisse, gelang es Laënnec, die hervorragendsten Mediciner in Frankreich und in anderen Ländern davon zu überzeugen, dass die Lungenschwindsucht nur auf dem Wege eines primären Tuberkuloseprocesses zustande kommt. Ausserdem aber vertrat er auch mit Erfolg die Lehre von der Specificität und Arteinheit aller im menschlichen Organismus vorkommenden Tuberkelbildungen, gleichgiltig ob sie am Lymphgefässsystem, am Blutgefässsystem oder an irgend welchen anderen Gewebesystemen sich abspielen. Von Skrofeln und Skrofulose spricht er nur selten. Er, wie vor ihm schon Bayle, war der Meinung, dass sich unter dem alten Skrofelbegriff allerlei versteckt hält, was ätiologisch und histogenetisch von sehr verschiedener Natur ist, so dass es sich gar nicht erst lohnt, viel darüber zu diskutieren, was dieser oder jener eigentlich meint, wenn er von Skrofulose spricht, oder bestimmte Krankheitsprodukte und Krankheitssymptome skrofulös nennt.

In der Meissner'schen Uebersetzung (1832) des Laënnec'schen Hauptwerkes „Auscultation médiate" finde ich u. A. (S. 504 in Bd. I) eine Stelle, die mir zu beweisen scheint, dass Laënnec zu denjenigen Forschern gehört, welchen der Skrofulosebegriff in der Tuberkulose aufgeht. Es heisst daselbst: „Die Lungentuberkel unterscheiden sich in Nichts von denen, die, in den Drüsen gelegen, den Namen „Skrofeln" annehmen."

An einer anderen Stelle freilich (l. c. S. 430) sieht es so aus, als ob er die Existenz von skrofulösen Zuständen annimmt, die noch etwas Besonderes an sich haben. Er beschreibt nämlich an dieser Stelle verschiedene Arten der Tuberkelerweichung, darunter eine, bei welcher „die tuberkulöse Materie einen Zustand annimmt, in welchem sie undurchsichtig und von der Consistenz eines weichen und zerreiblichen Käses ist." „In diesem letzteren Zustande, der besonders bei skrofulösen Subjekten vorkommt, sagt er, gleicht sie oft ganz Molken, in welchen Stücke von käsiger Materie schwimmen."

Schon aus dieser Darstellung kann man entnehmen, dass Laënnec, obwohl er den Ausdruck Tuberkel immer bloss auf knötchen- und knotenförmige Geschwülste anwendet, das adjectivische „tuberkulös“ auf alle Substanzen bezieht, die von Tuberkeln herstammen und aus denen Tuberkel nach seiner Meinung entstehen.

Entsprechend den wissenschaftlichen Vorstellungen seiner Zeit nahm er an, dass der organisirte Tuberkel einem aus dem Blute abgeschiedenen specifischen Tuberkelstoff von weicher Consistenz und homogener Beschaffenheit, also einem Plasma oder Blastem, seinen Ursprung verdanke. Der Satz „omnis cellula e cellula“ hatte, als Laënnec sein Buch schrieb, noch keine wissenschaftliche Geltung. Ein Urschleim, ein sogenanntes halbflüssiges, halbfestes „Blastem“ galt als die Quelle alles organischen Werdens.

Hierüber will ich Laënnec selber reden lassen, in dem ich die Stelle citire, wo er von den Hirsekorn-Tuberkeln, seinen „Miliartuberkeln“ [1]) (l. c. 422—430) einerseits und von der „tuberkulösen Granulation“ andererseits spricht und sich gegen Bayle wendet, welcher die Granulationstuberkel für etwas ganz Besonderes hielt, was gar nichts mit der zur cavernösen Lungenschwindsucht führenden Tuberkulose zu thun hat. Bayle war geneigt, sie für chondromatöse Neubildungen zu halten. „Bayle hat sich offenbar getäuscht, sagt Laënnec l. c. S. 124, wenn er die Granulationen für eine von den scrofulösen Tuberkeln ätiologisch verschiedene Neubildung erklärt.“ Während nun Bayle eine Erweichung und Verkäsung der Granulationstuberkel aus principiellen Gründen für ausgeschlossen hielt, glaubte Laënnec zuweilen ihren Uebergang in sogenannte gelbe Tuberkel bewiesen und gefunden zu haben, dass in den grösseren Granulationstuberkeln eine speckartige (steatomatöse) Substanz sich bilde. Von dieser Substanz sagt Laënnec (l. c. S. 427):

„Dürfte diese speckige Materie der Alten.... vielleicht für die Tuberkelbildung das sein, was das Eigelb für das Huhn, was die primitive thierische Gallerte (soviel wie Urschleim) für die Organe, die sich darin entwickeln, ist, d. h. eine Art Matrix, die bestimmt ist, der normalen Organisation fremde, und durch eine krankhafte Veränderung der Ernährung hervorgebrachte Materialien aufzunehmen?“

Mit der hier angedeuteten entwicklungsgeschichtlichen Vorstellungsweise, derzufolge die tuberkulösen Geschwülste sich aus einem besonderen Nährmaterial, dem tuberkulösen Urstoff oder Rohstoff aufbauen, hängt der Sinn solcher Wortbildungen Laënnec's, wie „Tubercules crus“ (Tubercula cruda, Roh-Tuberkel) zusammen.

Der Tuberkulose-Urstoff oder tuberkulöse Rohstoff kann nach Laënnec verschiedene Gestalten annehmen und ist in seinem Vorkommen nicht etwa beschränkt auf das Innere der gelben Tuberkel, in welchen er gewissermassen encystirt ist, wie das Eidotter im Eiweiss und in der Eischale, oder wie ein Entozoon in seiner Kapsel. Er kommt vielmehr auch in freiem Zustande vor und infiltriert dann das Lungenparenchym als gallertartiger oder ziemlich fester Stoff von zuerst grauem, später mehr gelblichem Aussehen.

1) Laënnec's Miliartuberkel (Tubercules miliaires) stehen in ähnlichem — wenn auch nicht gleichem — Verhältniss zu Virchow's Miliartuberkeln, wie Bayle's tuberkulöse Diathese zu Schönlein's Tuberkulose.

Im Lungenparenchym kann man demgemäss unterscheiden:

1. eine gallertartige weiche tuberkulöse Infiltration,
2. eine graue, ziemlich derbe tuberkulöse Infiltration (= graue Hepatisation),
3. eine gelbe tuberkulöse Infiltration (= gelbe oder käsige Hepatisation).

Laënnec gibt zu, nicht immer den Beweis dafür liefern zu können, dass die sichtbaren Endprodukte der tuberkulösen Lungeninfiltration diese drei Stadien durchlaufen haben. Das liege aber bloss an der Mangelhaftigkeit seiner Untersuchungsmethoden: „Die Umwandlung der grauen und gallertartigen tuberkulösen Infiltration in rohe und gelbe Materie (sagt er l. c. S. 429) geht manchmal so rasch vor sich, dass man keine Spur mehr findet von den beiden primitiven Materien in solchen Fällen, in welchen die gelbe Hepatisation offenbar durch diffuse Infiltration und nicht durch die Vereinigung einer grossen Menge verkäster Miliartuberkel entstanden ist."

Aus der tuberkulösen Infiltration sollen (l. c. S. 428): „in dem Masse, als die (durch Ausfüllung von Lungenzellen mit tuberkulöser Materie bedingte) graue Hepatisation in den Zustand der gelben Hepatisation übergeht, sich zunächst kleine gelbe und undurchsichtige Punkte" entwickeln.

Andererseits könne aber auch unter gewissen Umständen, wenn nämlich in der Lunge, und insbesondere in den Lungenspitzen, eine grosse Menge von Miliartuberkeln sich vereinigt hat und hinterher erweicht ist, der dabei frei werdende Tuberkelstoff in die Alveolen gelangen und käsige Hepatisation (gelbe Infiltration) hervorrufen, ohne dass ein Stadium der gallertigen oder grauen Infiltration vorausgeht.

Dieser etwas complicirte Vorstellungscyklus entspricht dem Bilde vom Huhn und Hühnerei, welches zum besseren Verständnis von Laënnec's Schilderungen der Tuberkel-Genese und Tuberkel-Metamorphose immer stillschweigend vorausgesetzt werden muss. Wie aus dem Eidotter der Vogelembryo, aus diesem das Huhn, aus diesem wieder das Ei mit Dotter hervorgeht und so ad infinitum, ähnlich könne man auch nach Belieben entweder den tubercule cru, den gelben Tuberkel, an den Anfang des Tuberkelprozesses setzen, oder den freien gelben Tuberkel-Urstoff, welcher die Keime zur Entwickelung neuer Tuberkel-Individuen enthält.

Wenn wir an die Stelle von Laënnec's hypothetischen Tuberkelkeimen das jetzt bekannte Tuberkulosevirus setzen, so können wir die Tuberkelgenese auch heute uns noch ähnlich vorstellen wie er. Der Tuberkelkäse enthält ja in der That die tuberkelbildenden Keime, und wir wissen, dass der Tuberkelbacillus sowohl in encystirten Tuberkeln, als auch in Gewebsflüssigkeiten zur Erzeugung neuer Bacillengenerationen befähigt ist.

Selbst die Vorstellung, dass nicht die Tuberkelkeime für sich allein das ganze Virus oder das Tuberkel-Bildungsmaterial (den Urstoff) repräsentiren, hat manches für sich. Es müssen ja thatsächlich mehrere materielle Faktoren, nämlich die heterogenen Keime, die endogenen oder autochthonen Zellen und eine flüssige Nährsubstanz symbiotisch zusammenwirken, um die Gebilde, welche wir Tuberkel nennen, entstehen zu lassen!

An manchen Stellen schwebte Laënnec noch ein anderes evolutionistisches Bild vor, wenn er die Genese der Tuberkeleruptionen veranschaulichen wollte: nämlich das Bild von einem Saatfelde. Laënnec schrieb seinem Tuberkulose-Bildungsstoff infektiöse Eigenschaften zu in dem Sinne, dass er, in geeignete Gewebe verpflanzt, diese zur Tuberkelbildung veranlasst. Aehnlich wie die Aussaat von kleinsten pflanzlichen Keimen eine weithin sichtbare Saat (Ernte) in geeignetem Boden aufgehen

lässt, so entstehen aus dem erweichten Rohstoff, wenn er mit Hilfe des Säftestroms in das Lungenparenchym und in andere Gewebssysteme ausgestreut wird, schon makroskopisch erkennbare Tuberkeleruptionen. „Unter allen Ursachen, die eine beträchtliche Tuberkel-Eruption hervorbringen können (sagt er l. c. S. 512), ist die mächtigste, offenbarste und häufigste unstreitig die Erweichung einer gewissen Anzahl schon vorhandener Tuberkel, weil danach secundäre Ausbrüche von unzähligen Tuberkeln in der Lunge und manchmal in allen anderen Organen zum Vorschein kommen.“

Die Eruption von Tuberkeln in grosser Zahl kann nach Laënnec von zweierlei Art sein.

Es können nämlich erstens die Bayle'schen submiliaren Tuberkel entstehen, welche von Laënnec Granulationstuberkel (Granulations tuberculeuses) genannt werden, es kann aber auch die Eruption erfolgen in Gestalt von miliaren und supermiliaren Tuberkeln (Tubercules miliaires „tubercula miliaria), welche in ihrem Reifestadium zu „cruden“ Tuberkeln (tubercules crus) werden. Als vierte Tuberkelvarietät schildert er dann schliesslich noch die kapselförmigen oder encystirten Tuberkel (Tubercules enkystès, tubercula saccata).

Die Morphologie und Histogenese dieser 4 Tuberkelvarietäten wird von Laënnec folgendermassen erläutert:

„Die Varietät der Granulationstuberkel ist zum ersten Male von Bayle beschrieben worden, der vielleicht durch die sehr hervorspringenden Kennzeichen, die sie darbietet, und die ihn auf die Meinung gebracht haben, dass sie ein von den schon früher bekannten scrofulösen Tuberkeln gänzlich verschiedenes Erzeugnis ausmache, zu sehr überrascht worden ist. Die Granulationen haben beinahe die Grösse eines Hirsekornes; ihre Form ist vollkommen rund oder eirund; sie unterscheiden sich ausserdem von den gewöhnlichen Tuberkeln durch die Gleichförmigkeit ihrer Masse und ihre Durchsichtigkeit. Sie sind gewöhnlich in unzähliger Menge in einer übrigens oft ganz gesunden Lunge, über einen grossen Theil derselben, verstreut, ohne dass man mehrere zu einer Gruppe vereinigt findet. An manchen Stellen bilden sie jedoch durch ihre grosse Menge und durch ihr Aneinanderstehen feste Massen. Durchschneidet man diese Massen, so findet man jede einzelne Granulation von der andern durch ein ganz gesundes oder schwach mit Serum infiltrirtes Zellgewebe getrennt.

Bayle hat sich offenbar getäuscht, wenn er diese Granulationen für ein von den (scrofulösen) Tuberkeln wesentlich verschiedenes Wucherungsprodukt erklärt“ u. s w.

Der Miliartuberkel (tubercules miliaires, tubercula miliaria) ist die gewöhnlichste Form, welche die tuberkulöse Materie in der Lunge einnimmt. Ihr Aussehen ist das kleiner, grauer und halbdurchsichtiger (opaker), manchmal sogar beinahe durchsichtiger farbloser Körner, die eine etwas geringere Consistenz als die der Knorpel haben; ihre Dicke variirt von der eines Hirsekorns bis zu der eines Hanfkorns.“ (Sie sind also miliar und supermiliar zum Unterschied von den tuberkulösen Granulationen, deren einzelne Gebilde kaum jemals die Grösse eines Hirsekorns erreichen). „Ihre beim ersten Anblick länglich runde Form ist, wenn man sie mit der Lupe genauer untersucht, unregelmässig (granulirt). Manchmal erscheint die Oberfläche sogar stellenweise eckig

Die Miliartuberkel adhäriren innig dem Lungengewebe, und man kann sie, ohne Losreissung von Lungengewebsstückchen, von ihrer Umgebung nicht loslösen.

Der Miliartuberkel setzt sich zusammen aus einzelnen Granulis, die durch Intussusception stärker werden und sich gruppenweise vereinigen. Bevor es zu dieser Vereinigung (Conglomeration) kommt, entsteht im Centrum eines jeden Granulums ein kleiner gelblichweisser undurchsichtiger Punkt, der sich allmählich vom Mittelpunkt des Granulums nach der Peripherie hin vergrössert. Schliesslich wird der ganze Tuberkel von einer gelblich weissen undurchsichtigen Masse ausgefüllt.[1])

Erst lange Zeit nach der Vereinigung der kleinen Granula zu einem Miliartuberkel verschmelzen mehrere Miliartuberkel zu grösseren Knoten." (Virchow's „Conglomerat-Tuberkel" im Gehirn, in den Lungen Nieren u. s. w.). „Durchschneidet man einen solchen grossen Conglomerattuberkel, so kann man sehr gut noch die einzelnen gelben Punkte unterscheiden, welche im Centrum eines jeden einzelnen Miliartuberkels liegen — umgeben von noch erhaltener grauer Substanz.

Nach und nach verschwinden auch in der Peripherie der früheren Miliartuberkel die grauen Bestandtheile, der ganze Knoten besteht dann fast nur noch aus einer weisslich gelben Masse, die ziemlich fest und trocken ist. Diese Tuberkelform nennt man „rohen gelben" oder auch bloss „rohen" Tuberkel (tuberculum crudum, tubercule cru).

Wenn die Miliartuberkel isolirt bleiben, so kann jeder von ihnen für sich in den Zustand eines „rohen" bezw. „rohen und gelben" Tuberkels übergehen.

Sind sehr wenig Tuberkel in der Lunge vorhanden, bloss hundert oder noch weniger, dann erlangen die einzelnen Tuberkel oft Kirschkern- bis Haselnussgrösse. Zuweilen werden sie noch grösser.

Die umfänglicheren rohen Tuberkel, die man gewöhnlich in den Lungen antrifft, sind das Produkt der Anhäufung mehrerer Tuberkel oder der tuberkulösen Infiltration. Dass die isolirten rohen Tuberkel nur einen einzigen Kern haben, erkennt man im Allgemeinen daran, dass sie ihre primitive länglichrunde oder eirunde Form behalten.

Das Lungengewebe ist gewöhnlich um die Tuberkeln herum vollkommen gesund und knisternd und zwar um so mehr, je kleiner sie sind, und in einer je früheren Epoche man sie untersucht."

---

1) Laënnec bezeichnet diesen Process der beginnenden käsigen Metamorphose als Reifung, und ein verkäsender Tuberkel hat bei ihm daher den Namen „tubercule cru" oder „tuberculum crudum". Im vorgeschrittenen Stadium der Verkäsung grösserer Knoten erhalten wir Laënnec's „gelben" Tuberkel

6. Virchow's Miliartuberkel, Laënnec's Miliartuberkel und Bayle's Granulationstuberkel.

Bayle's angeblich nie verkäsende Granulationstuberkel werden, wie man sieht, von Laënnec scharf getrennt von den altbekannten verkäsenden (skrofulösen) Tuberkeln. Indessen neigt Laënnec, im Gegensatz zu Bayle, zu der Ansicht, dass auch die Granulationstuberkel gewissermassen „ausreifen" können zu weiss-gelben Tuberkeln, und dass sie dann annähernd denselben Endzustand erreichen, wie die ursprünglich durchaus von ihnen verschiedenen Miliartuberkel, welche im Reifezustand (tubercula cruda, tubercules crus) wachsgelb sind. Zu keiner Zeit ihrer Existenz aber sind Laënnec's Miliartuberkel ganz durchsichtig und grau; nie gehen sie aus den Granulationstuberkeln hervor.

Im ersten Kapitel meiner Aphorismen habe ich eingehend begründet, dass Virchow die Bayle-Laënnec'schen „tuberkulösen Granulationen" (= granulations tuberculeuses), welche kaum jemals hirsekorngross werden, also fast ausnahmslos submiliar bleiben, verwechselt hat mit den Laënnec'schen Miliartuberkeln, welche durchschnittlich hirsekorngross sind, aber sehr häufig auch viel grösser (supermiliar) gefunden werden.

Ausser dieser Wort-Verwechselung sind in Virchow's Tuberkel-Analysen noch sachliche Momente enthalten, welche das Verständnis zwischen ihm und den ausserdeutschen Tuberkuloseforschern (Laënnec, Rokitansky, Lebert u. A.) erschwert haben. Dahin ist, abgesehen von dem Virchow'schen Unterschied zwischen käsiger Metamorphose hyperplastischer und heteroplastischer Produkte, insbesondere zu rechnen der Umstand, dass Virchow's Tuberkelbegriff nicht bloss die Laënnec-schen Miliartuberkel mit ihren Varietäten und Metamorphosen umfasst, sondern auch noch Bayle's Granulationstuberkel, die erst durch Virchow's Einfluss als Vorstufe und Frühstadium der Miliartuberkel hingestellt und ihres selbständigen Charakters im Denken der meisten deutschen Tuberkuloseforscher entkleidet worden sind.

Lebert, dessen mikroskopische Tuberkel-Analyse auch Virchow als grundlegend anerkannt hat, und von welchem Virchow noch in der Mitte der 60ger Jahre gesagt hat, dass seine Terminologie „in Frankreich die massgebende geworden ist" (Phymatie u. s. w. S. 11), hat (1844) über Bayle's Granulationstuberkel sich folgendermassen ausgesprochen:

„Seit dem Anfange unserer Untersuchungen über die Natur der Tuberkel haben die grauen halbdurchsichtigen Granulationen, welche man so häufig in den Lungen der Phthisiker antrifft, um so mehr unsere Aufmerksamkeit auf sich gezogen, da die Ansichten über ihre pathologische Bedeutung getheilt waren. Die Einen hielten sie für eine besondere Form der Phthisis (verschieden von der scrofulösen Phthisis mit Cavernenbildung), und diese Meinung, von Bayle schon vertheidigt, zählt noch heute viele Anhänger. Andere Pathologen halten sie für den ersten Grad der Tuberkeln, welche sie als eine Umwandlung

dieser grauen Substanz ansehen. Wir betrachten die Ansichten der Transformationen im Allgemeinen als unrichtig, und der Kindheit der pathologischen Anatomie angehörend. Ausserdem hat uns die mikroskopische Untersuchung gelehrt, dass die grauen halbdurchsichtigen Granulationen bereits die charakteristischen Elemente der Tuberkeln auf das Deutlichste enthalten, also wirkliche Tuberkeln sind."

In die „Kindheit der pathologischen Anatomie" verweist also der Begründer der mikroskopischen Tuberkelanalyse[1]) die Anschauung, dass Laënnecs Miliartuberkel aus einem Bayle'schen Granulationstuberkel hervorgehen. Bichat, Rokitansky und viele andere Forscher ersten Ranges haben sich womöglich noch drastischer ausgesprochen. Heutzutage aber wird Niemand mehr bei uns ganz ernst genommen (cfr. Aufrecht), der für die histogenetische Sonderart von Granulationstuberkeln eintritt.

Um die Komödie der Irrungen in der Tuberkelgeschichte recht lebhaft zu veranschaulichen, habe ich am Ende des ersten Kapitels meiner „Aphorismen" (cfr. Einleitung), nach ausführlicher Besprechung der mir bekannt gewordenen bedeutsameren Kundgebungen über die Beziehungen des Bayle'schen Granulationstuberkels zum Laënnec'schen Miliartuberkel, folgende bildliche Zusammenfassung gewählt:

„Seit Menschendenken gewesen, wurde Gestalt und Bedeutung des Granulationstuberkels vom menschlichen Denken nicht früher concipirt, als am Ende des 18. Jahrhunderts in England durch Baillie (den Nachfolger des Anatomen Hunter) und zwar auf dem Boden der Skrofulose-Idee.

Dieser Conception folgte im Anfang des 19. Jahrhunderts. ca. 15 Jahre später, in Frankreich die Geburt des Granulationstuberkels im Geiste Bayle's. Der Granulationstuberkel wurde danach ein Individuum, welches sich so vollständig losgelöst hatte von der Skrofulose, dass kaum noch eine Verwandtschaft zu merken war.

Wiederum 10 Jahre später, etwa 1815, wurde der inzwischen von Bayle, Bichat u. A. grossgezogene Granulationstuberkel durch Laënnec verheirathet mit einer tuberkulös gewordenen Skrofel, die in ihre Ehe als vorher schon vorhandene Kinder mitbrachte den Miliartuberkel, den encystirten Tuberkel und die Brut von Tuberkelkeimen in dem gelben Tuberkel-Urstoff.

Von dem Ehestifter und Beschützer vorzeitig im Stich gelassen — Laënnec starb schon 1826 —, lockerte sich bald die eheliche Verbindung und zerfiel ganz um die Mitte des 19. Jahrhunderts unter dem Einfluss von Virchow.

Die geborene Skrofel, geschiedene Tuberkel, treibt sich seitdem in der Welt umher als lockere Person, zu der Niemand sich recht bekennen will, wenigstens nicht offiziell.

Der Granulationstuberkel aber verlor mehr und mehr an selbständigem Leben. Im Gefolge des bedeutendsten Sohnes der Skrofel, des Laënnec-schen Miliartuberkels, zuletzt als blosses Anhängsel von diesem, fristete er lange Zeit sein elendes Dasein. In den letzten Jahrzehnten kaum noch Lebenszeichen von sich gebend, wurde der Granulationstuberkel schliesslich scheintodt begraben, bis in neuester Zeit mit ihm verschiedentliche Wiederbelebungsversuche angestellt worden sind — anscheinend mit gutem Erfolg; und es ist mir sehr wahrscheinlich, dass sich an ihm das Sprichwort bewährt, welchem zufolge die mit Unrecht todt gesagten Individuen Anwartschaft auf ein besonders langes Leben haben."

1) Welchen Antheil Robin an der mikroskopischen Tuberkelanalyse hat, werde ich an anderer Stelle zu erörtern haben.

7. Laënnec's Vorstellungen von der Contagiosität der Phthisiker, von der Infektiosität tuberkulöser Neubildungen im phthisischen Organismus und von der Contagiosität tuberkulöser Produkte.

Die Infektiosität des Tuberkelstoffes für das tuberkulös disponirte Individuum stand für Laënnec ausser Zweifel. Mit Sicherheit konnte er sich aber nur für die Infektiosität von Gewebe zu Gewebe bei einem und demselben Individuum entscheiden. Die Uebertragung des Tuberkelstoffes von einem menschlichen Individuum auf ein anderes mit phthisiserzeugendem Erfolg, welchen Uebertragungsmodus Laënnec durch die Bezeichnung „Contagion" von der metastasirenden Gewebs-Infektion unterscheidet, erklärt er für unwahrscheinlich auf Grund einer Reihe von Argumenten, die mir auch für unsere heutige Forschung wichtig genug erscheinen, um sie wörtlich hier wiederzugeben.

Die im Folgenden citirten Sätze finden sich im I. Bande der Meissner'schen Uebersetzung von Laënnec's „Auscultation médiate" auf S. 510 bis 512.

„Die Lungenschwindsucht hat lange Zeit für contagiös gegolten und gilt auch in den Augen des Volkes, der Magistratspersonen und einiger Aerzte in manchen Ländern, und vorzüglich in den südlichen Theilen Europa's noch dafür. In Frankreich scheint sie es wenigstens nicht zu sein. Man sieht oft bei dürftigen Leuten eine zahlreiche Familie in einem und demselben Zimmer mit einem Phthisiker schlafen, und den Ehemann bis zum letzten Augenblicke das Bett seiner phthisischen Frau theilen, ohne dass die Krankheit sich mittheilt. Die wollenen Kleider und die Matratzen der Phthisiker, die man in manchen Ländern verbrennt, und die meistentheils in Frankreich nicht einmal gewaschen werden, haben mir die Krankheit niemals mitzutheilen geschienen. Wie dem auch sein mag, so dürften es die Klugheit und die Reinlichkeit erfordern, dass man in dieser Hinsicht für gewöhnlich etwas vorsichtiger verfährt. Viele Thatsachen beweisen übrigens, dass eine Krankheit, die gewöhnlich nicht contagiös ist, es unter gewissen Umständen werden kann."

Ich habe vorher absichtlich den Ausdruck „phthisiserzeugend" und nicht „tuberkelbildend" gebraucht.

Im Sinne einer tuberkelbildenden Infektion von Mensch zu Mensch hat Laënnec selbst, als erster, die Contagiosität tuberkulöser Produkte bewiesen und in mustergiltiger Form den Vorgang der contagiösen Tuberkelerzeugung beschrieben. Es handelt sich um eine dem strengsten wissenschaftlichen Experiment gleichkommende Erfahrung, die Laënnec am eigenen Leibe gemacht hat. Trotzdem verfolgt er die Vorgänge der tuberkulösen Selbstinfektion mit klassischer Ruhe und mit so scharfsinniger Erfassung aller wesentlichen Momente, dass es ihm

gelang, schon vor 86 Jahren die Besonderheiten der tuberkulösen Wundinfektion bei einem erwachsenen Menschen genauer und zutreffender zu schildern, als das je einem seiner tuberkuloseforschenden Nachfolger bisher gelungen ist. Mir wenigstens ist keine Beschreibung bekannt, die ebenbürtig der folgenden an die Seite gestellt werden könnte.

„Kann eine direkte Einimpfung des tuberkulösen Urstoffs wenigstens die örtliche Entwicklung der Tuberkelmaterie zu Stande bringen? Ich besitze in dieser Hinsicht nur eine einzige Thatsache; und obschon ein einziges Factum wenig beweist, so glaube ich doch es hier berichten zu müssen. Im Jahre 1799[1]) ritzte mir bei der Untersuchung der Wirbelbeine, in denen sich Tuberkel entwickelt hatten, ein Sägeschnitt leicht den Zeigefinger der linken Hand. Ich liess anfangs diesen Ritz ganz unbeachtet. Den Tag darauf trat daselbst etwas Erythem ein; es bildete sich nach und nach beinahe ohne Schmerzerzeugung eine kleine länglichrunde Geschwulst, die nach Ablauf von acht Tagen die Grösse eines Kirschkernes erlangt hatte und in der Substanz der Haut zu liegen schien. Zu dieser Zeit spaltete sich an der Stelle, wo die Säge eingedrungen war, die Epidermis über der Geschwulst und es kam ein kleiner, gelblicher, fester Körper zum Vorschein, der ganz einem rohen gelben Tuberkel ähnlich war. Ich cauterisirte ihn mit zerfliessendem hydrochlorsaurem Antimon (Butyrum Antimonii). Ich fühlte beinahe gar keinen Schmerz, und nach einigen Minuten, als das Salz die ganze Geschwulst durchdrungen hatte, löste ich sie durch einen leichten Druck gänzlich los. Das Aetzmittel hatte sie so weit erweicht, dass sie ganz einem erweichten Tuberkel von zerreiblicher Consistenz ähnlich war. Die Stelle, die sie einnahm, bildete eine Art kleiner Kyste, deren Wandungen perlgrau, einigermassen halbdurchsichtig waren, und gar keine Röthe zeigten. Ich cauterisirte die Wunde auf's Neue; die Narbe bildete sich schnell, und es hat dieser Zufall keine weitere Folge gehabt."

Für denjenigen, der weniger Erfahrungen besitzt über die makroskopische Tuberkel-Diagnose, wie sie Laënnec zugebotestanden, würde heutzutage noch der mikroskopische Tuberkelbacillennachweis, der Kulturversuch und das Thierexperiment in Frage kommen, ehe er ein sicheres Urtheil über die tuberkulöse Natur der oben beschriebenen Neubildung würde abgeben wollen. Ob aber Laënnec seinerseits, falls er heute noch lebte und auf dem Boden unsrer jetzigen Kenntnisse über die Koch-schen Bacillen stände, jenen diagnostischen Hilfsmitteln mehr vertrauen würde, als den von ihm schon vor 90 Jahren gefundenen differenzialdiagnostischen Merkmalen, scheint mir nicht ganz sicher zu sein. Selbst wenn der Einwand, dass ein positiver Bacillenbefund unmittelbar auf die durch den Impfakt übertragenen Tuberkelbacillen zurückgeführt werden könnte, als hinfällig betrachtet werden würde, so bliebe immer noch erst zu be-

---

1) Cfr. Villemin „Etudes sur la Tuberculose" S. 406. „Laënnec raconte, dans son Traité d'auscultation, qu'il y a environ vingt aus, il s'est blessé en sciant un os tuberculeux, et qu'au moment, où il ecrit (1819), il n'eu ressent aucun effet, quoiqu'il ait eu un tubercule local. Laënnec mourut phthisique en 1826, et déjà, en 1822, le mal le forçait de suspendre ses travaux."

Auf Laënnec bezieht sich auch folgender Satz Villemin's:

„Ein einziges Beispiel von tuberkulöser Infektion eines Menschen mit phthisiserzeugendem Erfolg kann von mir angerufen werden zum Beweise für die Contagiosität der phthisischen (tuberkulösen) Produkte: Eben dieses Beispiel von Laënnec's Selbst-Infektion."

weisen, dass die mikroskopisch nachgewiesenen Bacillen dem sogenannten Typus humanus und nicht dem Typus bovinus entsprechen, in welchem letzteren Fall die Tuberkel im menschlichen Organismus nach den Lehren Koch's und seiner Anhänger gar nichts zu thun haben mit den Tuberkeln der zu menschlichen Lungenschwindsucht führenden Tuberkulose. Auch die sonstigen neueren Kriterien (Riesenzellen etc.) würden eine entscheidende Bedeutung nicht haben können.

Dass es einen infektiösen Tuberkulosestoff gibt, welcher, nachdem er einmal in einem Individuum zur Tuberkelbildung geführt hat, fortzeugend immer weitere Gewebsgebiete tuberkulös macht, diese Lehre ist ein Grundpfeiler von Laënnec's Tuberkulose- und Schwindsucht-Theorie. Der in Frankreich tonangebende Physiologe zur Zeit der Veröffentlichung von Laënnec's phthisiogenetischen Arbeiten, Broussais, hat wegen der Sicherheit, mit welcher Laënnec seine Infektionstheorie vortrug, ironisch gesagt: „Laënnec versichert dies Alles mit der staunenswerthesten Unverzagtheit.

Es scheint, als ob er von dem Augenblick ab, wo der Tuberkelbildungsstoff zuerst im rohen Zustande erscheint, im Innern des Körpers seiner Kranken gewesen ist, dass er sie hat wachsen und die Gewebe einnehmen sehen." (Broussais: Examen des doctrines medicales 1821 S. 733).

Ich meinerseits möchte glauben, dass man ohne Übertreibung Broussais's Worte als Motto auf Laënnec's Denkmal setzen könnte. Es steckt in seinen evolutionistischen Speculationen eine Intuitionskraft, die ich der von unserem Goethe an die Seite stellen möchte! Auch Laënnec besass die Gabe, **gegenständlich zu denken**[1]) und die

---

1) Diesen von dem Anthropologen Heinroth zuerst angewendeten und später von Virchow übernommenen Ausdruck (cf. Weimarer Goethe-Ausgabe. 1892. II. Abth. 11. Bd. S. 59) hat Goethe selbst erläutert mit: „Mein Anschauen ist selbst ein Denken, mein Denken ein Anschauen." Die Pflanzen-Metamorphose und die Genese des menschlichen Schädels aus Wirbeln hat Goethe, was er oft und eindringlich schildert, wie mit leiblichen Augen gesehen, obwohl nirgends in der Wirklichkeit derartiges zu sehen ist. Was zeitlich und räumlich getrennt ist, stellt sich ihm plastisch dar als organische Einheit und Individualität. Er erfasst durch Intuition das Werden und Vergehen in der Natur als geheimnissvollen Schöpfungsplan, wo Andere nur ein Zufallspiel sehen.

Wir sehen im Werden und Vergehen der unzähligen Tuberkel-Bildungen eine Art Naturtücke, eine bösartige Natur-Einrichtung zum Verderben des Menschen und der hochentwickelten Thiere ersonnen. Für Goethe würden vielleicht die einzelnen Tuberkel, wenn er sie gekannt hätte, zu individualisirten Manifestationen einer Schöpfungsidee geworden sein, die unter den Satz seines Glaubensbekenntnisses fällt, welcher lautet (l. c. S. 5): „Die Natur scheint Alles auf Individualität angelegt zu haben, und macht sich nichts aus den Individuen. Sie baut immer und zerstört immer, und ihre Werkstätte ist unzugänglich."

Als unverbesserlicher Optimist hätte Goethe vielleicht herausgefunden, die Natur habe u. A. deswegen die Tuberkel geschaffen, um dem Menschengeist Gelegenheit zu geben für wichtige Entdeckungen, wie sie im Laufe der letzten 100 Jahre auf dem Tuberkulosegebiet gemacht worden sind und voraussichtlich auch in Zukunft noch werden gemacht werden.

Eine derartig künstlerisch-geniale Auffassung vom Werden und Vergehen der Tuberkel-Individuen scheint Laënnec in der That gehabt zu haben.

Dass Laënnec's wie Goethe's wissenschaftliche Vorahnungen erst durch die experimentelle Bestätigung zur vollen Bedeutung und naturwissenschaftlichen Sicherheit erhoben worden sind, beeinträchtigt keineswegs ihre fundamentale Bedeutung.

Naturobjekte so in ihrer Eigenart zu schildern, dass die Schilderung wahr bleibt, auch wenn sie 100 und 1000 Jahre später zur Kenntnis einer im Denken und Wissen weit vorgeschrittenen Menschheit gelangt.

Nach meinem Dafürhalten passen schon auf Laënnec die Worte, die R. Koch auf den deutschen Forscher Julius Cohnheim angewendet hat (V. d. R. G. Bd. II S. 86):

„Die Aetiologie der Tuberkulose, wie sie hier auf der Grundlage unserer Kenntnisse vom Tuberkelbacillus entwickelt wurde, bietet im Einzelnen kaum etwas Neues. Cohnheim hat schon vor der Entdeckung des Tuberkelbacillus die Tuberkulose als eine Infektionskrankheit aufgefasst und dementsprechend ihre Aetiologie dargestellt."

Ich werde im weiteren Verlauf meiner historisch-kritischen Auseinandersetzungen nachzuweisen versuchen, dass Koch nicht bloss an dieser Stelle, sondern auch an anderen Orten seinen Antheil an den phthisiogenetischen Arbeiten viel zu bescheiden bemisst. Hier aber möchte ich bloss noch dem Einwand zuvorkommen, dass ich Laënnec's phthisiogenetisches Ahnungsvermögen sehr überschätze, da ja die fortschreitende Tuberkuloseforschung die Grundlosigkeit seines Zweifels an der Contagiosität der tuberkulösen Phthisis (s. o.) einwandsfrei bewiesen habe.

Aber ist denn dem wirklich so? Hatte Laënnec in der That damit Unrecht, wenn er nach sorgfältiger Analyse des Contagiositätsproblemes, soweit es die Phthisis-Uebertragung von einem Menschen auf einen anderen Menschen betrifft, ein non liquet aussprach?

Mit seinem Zweifel würde er sicherlich Unrecht haben, wenn die zeitweise allgemein angenommene Lehre richtig wäre, dass durch Anhusten ein Phthisiker gesunde erwachsene Menschen unter den von Natur gegebenen Verhältnissen schwindsüchtig mache, falls sie sich in seiner tuberkelbacillenhaltigen Dunstsphäre befinden. Gegenwärtig wird es aber nur noch wenige Tuberkuloseforscher geben, die zu dieser Lehre sich rückhaltslos bekennen.

Das hier zur Diskussion stehende Problem der Contagiosität hat ebensowenig zu tun mit der Frage, ob man mit dem menschlichen Tuberkulosevirus Meerschweinchen, Kaninchen und andere Thiere so inficiren kann, dass sie tuberkulös und zuweilen auch phthisisch werden, wie mit der Frage, ob man durch subcutane Einimpfung von tuberkulösen Produkten und Tuberkelbacillen einen lokalisirten Tuberkuloseprocess hervorrufen kann.

Vielmehr steht hier zur Diskussion die Frage, wie der Uebergang des Tuberkulosevirus von einem tuberkulösen Menschen auf einen gesunden Menschen und der Uebergang des Tuberkulosevirus von inficirten todten und lebenden Objekten, sich vollziehen muss, um im ursprünglich gesunden menschlichen Organismus tuberkulöse Lungenschwindsucht zu erzeugen; welche Rolle dabei die Qualität und Quantität des übertragenen Tuberkulosevirus sowie die Häufigkeit seines Imports spielt; welche Rolle den primären und ev. den sekundären Eintrittspforten zufällt; ob überhaupt ein irgenwie beschaffenes und irgendwie dosirtes Virus allein für sich zur Erzeugung der Lungenschwindsucht bei ursprünglich gesunden Menschen genügt, oder ob exogene Hilfsfaktoren (parasitäre, toxische, alimentäre, meteorolgische) zu der Wirkung des Virus hinzutreten müssen; ob vielleicht gar die Hauptrolle im Zustande-

kommen der Lungenschwindsucht nicht den exogenen Faktoren, sondern der autochthonen Constitution des infragestehenden menschlichen Individuums zufällt, und ob dabei nicht bloss die extrauterine, sondern auch die intrauterine Existenz, und über diese hinaus die constitutionellen Eigenschaften der Ascendenten verschiedenen Grades, zu berücksichtigen sind.

Wie auf alle diese Fragen auf Grund des gegenwärtigen Zustandes unserer Kenntnisse zu antworten ist, davon wird in meinen Aphorismen viel zu reden sein. An dieser Stelle möchte ich zunächst noch einige Lehren ziehen aus dem Verlauf der Laënnec'schen Selbstinfektion und dann hinterher Laënnec's tuberkulose-therapeutischen Standpunkt skizziren.

---

8. F. Klemperer's Impfungen menschlicher Individuen mit Perlsuchtvirus.

Aus dem Villemin-Citat in der Anmerkung auf S. 21 geht hervor, dass Villemin von der Phthisiogenese in causalem Anschluss an Laënnec's Selbstinfektion vom Jahre 1799 fest überzeugt war. Auch andere Tuberkuloseforscher lebten in dieser Ueberzeugung.

Wenn Villemin's Interpretation richtig ist, dann haben wir es hier mit der bemerkenswerthen Thatsache zu thun, dass eine tuberkulöse Wundinfektion 21 Jahre ohne alle klinisch wahrnehmbaren tuberkulösen Sympthome verlaufen kann, um dann erst phthisisverdächtige Krankheitserscheinungen hervorzurufen, die (1822) so erheblich werden, dass die Berufsthätigkeit unmöglich wird, und dass erst 27 Jahre nach der Infektion (5—6 Jahre nach der klinisch diagnosticirbaren Phthisis incipiens) der Infektionsprocess tödtlich endigt.

Laënnec ist geboren in Quimper am 17./II. 1781, gestorben am 13./VIII. 1826, also im Alter von 45½ Jahren.

Zu der Zeit (1819), als er schrieb, dass die zur Lokaltuberkulose führende Wundinfektion, nach prompter Ausheilung des Lokalprocesses innerhalb von wenigen Wochen, ohne alle Folgen geblieben sei, war er 38 Jahre alt.

Das ist ein Lebensalter, in welchem die sogenannte hereditäre oder congenitale Phthisis, welche ich meinerseits als einen in der Regel postgenital, aber in der frühesten Säuglingsperiode beginnenden Infektionsprocess auffasse, schon lange Zeit manifest zu sein pflegt. Ich halte es aus diesem Grunde für sehr wahrscheinlich, dass Villemin's Zurückführung der Laënnec'schen Lungenschwindsucht auf die Wundinfektion vom Jahre 1799 das Richtige trifft.

Das klinische Latenzstadium von 21 Jahren ist hier etwas länger, als es bei der epidemiologischen Schwindsucht zu sein pflegt. Möglicherweise haben wir damit zu rechnen, dass die besonderen Wachsthumsverhältnisse des infantilen Lymphgefässsystems, welche durch eine lebhaftere Reproduktionsfähigkeit der lymphogenen Keimzellen sich von den Wachsthumsverhältnissen späterer Lebensperioden unterscheiden, von beschleunigendem Einfluss auf den Tuberkuloseprocess sind. Vielleicht ist auch die Lokalität der Primär-Infektion, welche bei Kindern fast ausnahmslos in den bucco-nasalen, pharyngealen und intestinalen Eingangspforten für das Lymphgefässsystem nach meinem Dafürhalten gesucht werden muss, von Bedeutung. Ich möchte ferner der das Virus beeinflussenden Lokaltherapie gedenken, die von Laënnec angewendet worden ist, obwohl nach meinen Erfahrungen einerseits das Butyrum Ammonii im Gewebsparenchym eine das Tuberkulose-Virus abschwächende Wirkung kaum besitzt, und obwohl andererseits die durch dieses Mittel bedingte Gewebserweichung die Generalisirung des Infektionsprocesses sogar zu beschleunigen geeignet ist. Dem steht dann freilich gegenüber die

mechanische Entfernung eines beträchtlichen Antheils von dem Infektionsstoff, so dass schwer zu entscheiden ist, ob Laënnec's Behandlungsmethode etwas genützt oder geschadet hat.

A priori könnte man die tuberkulöse Wundinfektion Laënnec's auch noch anders interpretiren. Man könnte daran denken, dass, trotz der oben erwähnten Bedenken gegen die Präexistenz eines tuberkulösen Processes bei Laënnec, der Schwindsuchtkeim doch schon in seinem Organismus vorhanden gewesen ist, und dass die Wundinfektion vom Jahre 1799 nur den Werth einer Super-Infektion gehabt hat, die ähnlich zu beurtheilen ist, wie der lokalisirt bleibende Infektionsprocess tuberkulöser Meerschweinchen nach der Super-Infektion mit einer Reinkultur von Tuberkelbacillen.

Ich stimme durchaus mit R. Koch überein in der Auffassung des von ihm entdeckten Phänomens der Unfähigkeit einer tuberkulösen Wundinfektion, bei Individuen mit tuberkulöser Constitution einen generellen Infektionsprocess auszulösen, als eines Immunitäts-Phänomens. Gegen die Auffassung dieses Koch'schen Phänomens als Immunisirungs-Phänomen mit anderen Worten: Gegen die Hypothese, dass die subkutane Super-Infektion mit Tuberkelbacillen-Reinkultur, mit tuberkelbacillenhaltigem Käse und mit anderweitigem tuberkulösem Material, ein zur Heilung der Tuberkulose geeignetes Mittel ist, habe ich aber sehr gewichtige Bedenken. Ich habe unzählige therapeutische Experimente an tuberkulösen Meerschweinchen, Kaninchen, Schafen, Ziegen, Hunden, Rindern und Pferden unternommen, in welchen ich den Infektionsprocess durch die subkutane Super-Infektion mit solchem tuberkulösem Material günstig zu beeinflussen versucht habe, welches für gesunde Individuen dieser Thierarten ganz unschädlich oder gradweise abgeschwächt war. In keinem einzigen von diesen Experimenten konnte ich jedoch einen einwandfreien Heileffekt feststellen.

Ob man mit relativ abgeschwächtem Tuberkulosevirus nach intravenöser Infektion therapeutische Erfolge haben kann, möchte ich nicht so bestimmt in Abrede stellen. Fast sieht es so aus, als ob das der Fall ist, wenn ich die bisher vorliegenden ca. 60000 intravenösen Immunisirungen von Kälbern mit meinem Bovovaccin daraufhin prüfe, ob durch diese Behandlungsmethode nicht bloss tuberkulosfreie Kälber präventiv, gegen die krankmachende Wirkung kommender Infektionen, sondern auch curativ gegen die Progression eines schon vorhandenen tuberkulösen Infektionsprocesses, geschützt werden.

Wie nun auch die Frage nach dem therapeutischen Werth der intravenösen Super-Infektion tuberkulöser Individuen später einmal entgiltig beantwortet werden wird, soviel glaube ich schon jetzt sagen zu können, dass bisher noch keine experimentellen und auch keine klinischen Erfahrungen zu der Hoffnung berechtigen, dass F. Klemperer's therapeutische Versuche am Menschen, in welchen er Perlsuchtvirus unter die Haut einspritzt, den Versuchsobjekten etwas nützen wird.

Aber eine andere Möglichkeit werden wir nach der Analyse der Laënnec'schen Selbst-Infektion ernstlich erwägen müssen, die nämlich, ob denn in der That die Unschädlichkeit der subkutanen Infektion von Menschen mit Perlsuchtvirus durch die bisher vorliegenden Erfahrungen genügend gesichert ist.

Man beruft sich auf v. Baumgarten's viel besprochene Mittheilung, betreffend die Einspritzung von Perlsuchtvirus in Krebsgeschwülste; aber man vergisst dabei erstens, dass die Infektion einer dem menschlichen Organismus fremdartigen Wucherung etwas anderes bedeutet

wie die Infektion von normalem menschlichem Gewebe; man vergisst dabei zweitens, dass nach den Aussagen sehr hervorragender älterer Praktiker eine und dieselbe Körperregion erfahrungsgemäss nicht gleichzeitig vom Tuberkuloseprocess und vom krebsbildenden Process ergriffen wird, und man vergisst drittens, dass beispielsweise im Fall Laënnec 21 Jahre vergangen sind, ehe der durch die subkutane Infektion eingeleitete Infektionsprocess zu manifester Tuberkulose geführt hat, sodass die Frage nach dem Schicksal der doch in der Regel vorzeitig dahinsterbenden krebskranken Menschen, inbezug auf ihre tuberkulöse Infektion, kaum einwandsfrei wird beantwortet werden können

Ich stehe fester, wie je, auf dem Standpunkt meiner experimentellen Erfahrungen, welchen zufolge das von Rindern stammende Tuberkulosevirus ganz allgemein für Säugethiere, also auch für den Menschen, stärker virulent ist, wie das anthropogene Tuberkulosevirus.

Da ich am Menschen auf experimentellem Wege meine wissenschaftliche Ueberzeugung nicht beweisen kann, und da die Statistik über die Herkunft eines Infektionsstoffes, welcher erst viele Jahre nach seinem Import zur menschlichen Lungentuberkulose führt, nur ganz ausnahmsweise eine Antwort auf die Frage geben wird, ob die entscheidende Primär-Infektion auf anthropogenes oder taurogenes Virus zurückzuführen ist, so sehe ich mit grosser Spannung dem Ausgang der Klemperer'schen Infektion menschlicher Individuen mit Perlsuchtvirus entgegen, zumal derjenigen, von denen anzunehmen ist, dass sie zur Zeit der Infektion noch nicht tuberkulös waren. Vermutlich nämlich werden bei diesen sich früher, als im Laënnec-Fall, tuberkulöse Allgemein-Symptome bemerkbar machen. — vielleicht schon nach wenigen Jahren. Bei den zur Zeit des Beginns der Behandlung schon tuberkulösen Klemperer-schen Patienten wird die Super-Infektion vermuthlich ziemlich irrelevant sein.

In meinem Phthisiogenetischen Leitsatz 10f. (Beiträge Heft 8 S. 64) habe ich auf die Statistik Raw's (British med. Journal 1903) über 300 Fälle von tuberkulöser Tabes meseraica bei solchen Kindern hingewiesen, die nicht als Brustkinder aufgezogen wurden, sondern Kuhmilch als Säuglingsnahrung bekommen hatten. Man findet auch andere epidemiologische Thatsachen zu Gunsten der Hypothese, dass Perlsuchtvirus im menschlichen Organismus relativ schnell eine Allgemein-Infektion zur Folge hat.[1])

1) Sonderbarerweise hat Flügge den hier citirten Leitsatz, 10f., der meine Ueberzeugung zum Ausdruck bringen soll von der relativ hohen Virulenz des Perlsuchtvirus für den Menschen, und von der durchschnittlichen Ueberlegenheit der Infektiosität des Perlsuchtvirus im Vergleich mit menschlichem Tuberkulosevirus, zum Beweise für seine aus der Luft gegriffene Behauptung verwerthen wollen, dass ich die menschliche Lungenschwindsucht ausschliesslich auf Perlsuchtvirus zurückführe, und dass ich Kuhmilch mit Säuglingsmilch identifizire! Schon der Wortlaut in meinem Leitsatz 10f.,:

„. . . „Statistik betreffend 300 Fälle von Tabes meseraica, von denen kein einziger bei solchen Kindern gefunden wurde, die ausschliesslich an der Brust ernährt worden waren, in denen vielmehr durchweg längere Zeit Kuhmilch zur Säuglingsernährung diente."

hätte Flügge vor seiner irreführenden Unterstellung schützen sollen. Denn erstens ist hier von Lungen-Schwindsucht gar nicht die Rede; und zweitens unterscheide ich expressis verbis die menschliche Brustnahrung und die Kuhmilch in der Säuglingsernährung, sodass hier, wie überall in meinen Veröffentlichungen, der Begriff „Säuglingsmilch" als Oberbegriff die Unterbegriffe anthropogene Säuglingsmilch oder Frauenmilch und bovine Säuglingsmilch oder Kuhmilch in sich einschliesst.

Dass an denjenigen Stellen, wo ich von der Rindertuberkulosebekämpfung durch Verhütung des Hineingelangens von Tuberkulosevirus in die Säuglingsmilch rede, der Begriff Säuglingsmilch sich in der Praxis deckt mit Kuhmilch, da Kälber schwerlich jemals anders als mit Kuhmilch aufgezogen werden, ist eine Sache für sich.

Dagegen ist mir noch kein einziger einwandfreier Fall bekannt, der dafür spricht, dass vor Ablauf von 10 Jahren das anthropogene Tuberkulosevirus einen Menschen an Lungenschwindsucht oder Darmschwindsucht sterben lässt. Ich habe im Laufe der Jahre in meiner persönlichen Umgebung, und auch auswärts, tuberkulöse Infektionen von scheinbar tuberkulosefreien, ebenso wie von ganz sicher tuberkulösen menschlichen Individuen in ihrem Verlauf verfolgt, und vielleicht findet sich später einmal Gelegenheit, soweit es die persönlichen Rücksichten gestatten, die aus meinen Beobachtungen sich ergebenden Schlussfolgerungen ebenso zu analysieren, wie ich es mit Laënnec's Infektion gethan habe.

---

9. Laënnec's tuberkulose-therapeutisches Glaubensbekenntniss.

(Sechstes Kapitel im ersten Bande der Meissner'schen Uebersetzung von Laënnec's „Auscultation mediate," fast wörtlich nach Meissner wiedergegeben, unter Auslassung des Abschnitts betreffend die Polemik gegen Broussais, den berühmten Physiologen, welchen Laënnec gewissermassen als Prügelknaben überall da sich aussucht, wo er die Absurdität zeitgenössischer Lehrmeinungen ad hominem drastisch demonstriren will).

„Wir haben weiter oben bewiesen, dass die Heilung der tuber- Phthisis nicht über die Kräfte der Natur geht; allein wir müssen zu gleicher Zeit gestehen, dass die Kunst noch kein sicheres Mittel, diesen Zweck zu erreichen, besitzt. Um sich davon zu überzeugen, braucht man nur einen Blick auf die zahllosen, gegen die Lungenschwindsucht vorgeschlagenen Heilmittel zu werfen.[1]) Man kann nicht verkennen, dass eine Krankheit noch nicht heilbar ist, wenn man um die Wette beinahe alle bekannten Arzneisubstanzen gegen sie versuchen, die sich am direktesten entgegenstehenden Heilmethoden anwenden, täglich neue Heilmittel vorschlagen, Mittel wieder hervorsuchen sieht, die, nachdem sie früher über die Massen gerühmt worden, lange Zeit in einer gerechten Vergessenheit geblieben waren; nichts ist endlich constanter, als der Gebrauch der Palliativ- und solcher Mittel, die rein symptomatische Indicationen zu erfüllen geeignet sind.

Man hat um die Wette die Säuren und die Alkalien, die strenge Diät und die saftige thierische Ernährung, die trockene und die feuchte Luft, die reine und die mit übelriechenden Dünsten geschwängerte Luft, den Sauerstoff, den Wasserstoff und die Kohlensäure, die körperliche Bewegung und die tonischen Mittel, die Kälte und die Wärme, die paregorischen und die andern schmerzstillenden Mittel und die Reizmittel, und zwar nicht blos solche, wie die aromatischen und die antiscorbutischen, sondern sogar die reizendsten Quecksilberpräparate, das schwefelsaure Kupfer, das Operment und den Arsenik gerühmt.[2])

Um einige Ordnung in eine so unfruchtbare Fülle zu bringen, wollen wir zuerst untersuchen, was für Indicationen man sich bei der Behandlung der Phthisis stellen kann. Hierauf werden wir untersuchen, ob die Erfahrung bis jetzt offenbar wirksame Mittel gegen die Lungenschwindsucht kennen gelehrt hat, und wollen mit der Erörterung der Mittel, die sich zur Erfüllung der symptomatischen Indicationen eignen, den Beschluss machen.

Nach den Thatsachen, durch die wir dargethan haben, dass die Natur manchmal die Lungenschwindsucht heilt, ist es offenbar, dass die ratio-

---

1) Siehe Ploucquet, Literatura medica digesta, in dem Artikel Phthisis.

2) Man kann in der Sammlung von Ploucquet die Titel der Werke nachsehen, wo diese verschiedenen Mittel empfohlen worden sind.

nellste Indication darin bestehen dürfte, dass man, sobald man die Lungenschwindsucht erkannt hat, die secundären Tuberkel-Ausbrüche zu verhüten sucht; denn dann dürfte die Heilung, wenn die primitiven Tuberkelmassen nicht ausserordentlich umfänglich oder zahlreich sind, was sehr selten ist, nothwendig nach ihrer Erweichung stattfinden. Die zweite Indication wäre, die Erweichung und die Ausleerung oder Aufsaugung der vorhandenen Tuberkel zu befördern.

Obschon die erste Indication neu ist. wie die Thatsachen, auf die sie sich stützt, so sind doch alle die Mittel, die zu ihrer Erfüllung geeignet scheinen, seit undenklichen Zeiten versucht worden, weil es wohl keinen Arzt giebt, der nicht die Entwicklung der Phthisis bei den Subjecten, die damit entweder vermöge ihrer primitiven Constitution oder wegen der gegenwärtigen Symptome, die sie darbieten, bedroht schienen, zu verhüten gesucht hat. Wir haben bewiesen, dass in Beziehung auf diese letztere das Uebel sich schon ausgebildet hat, und es sich nicht mehr um eine prophylaktische Cur handelt, weil die ersten allgemeinen und örtlichen Symptome, ja selbst die physischen Zeichen, sehr oft nur erst lange Zeit nach der Bildung der Tuberkel zum Vorschein kommen. Die Blutentziehungen und die ableitenden Mittel sind die hauptsächlichsten.

M i t t e l , u m d i e E r w e i c h u n g d e r T u b e r k e l z u b e f ö r d e r n. — Die Mittel, welche am meisten zur Erfüllung dieser Indication geeignet zu sein scheinen, sind oft aus andern Rücksichten je nach den Verschiedenheiten der Theorieen und insbesondere in der Absicht, um die Vernarbung der innern Geschwüre zu bewirken oder die Expectoration zu befördern, vorgeschlagen und angewendet worden, und hier hat man denn die schmelzende alkalische Methode, von der wir schon mehrere Male gesprochen haben, häufig in Gebrauch gezogen: dahin gehören das Kalkwasser, die natürlichen und künstlichen Schwefelwässer zu Bädern und Getränken, der Salmiak (hydrochlorsaurer Ammoniak), die basisch kohlensauren Ammoniak- und Natrumsalze, das salpetersaure Kali, das hydrochlorsaure Natrum u s. w. Es lässt sich nicht leugnen, dass diese Mittel manchmal die Expectoration befördern, und zur Beschleunigung der Erweichung der Tuberkelmaterie geeignet zu sein scheinen. Wenn man jedoch nach der gewöhnlichen Langsamkeit und häufigen Unwirksamkeit der nämlichen Mittel gegen die Tuberkel der Drüsen urtheilt, so kann man kaum glauben, dass sie gegen die der Lunge öfter nützlich sein sollten. Man kann das Nämliche von dem hydrochlorsauren Kalke, den Mercurialpräparaten, dem hydrochlorsauren Baryte und selbst den Spiessglanzpräparaten sagen, die sich nur zur Erleichterung der Expectoration und zur Beseitigung einer zwischenlaufenden Lungenentzündung nützlich beweisen.

In derselben Absicht, um nämlich die Geschwüre zur Vernarbung zu bringen, hat man die antiscorbutischen Mittel, die aromatischen Pflanzen, die abführenden, die balsamischen Mittel, und insbesondere den Tolu-, Peru- und Meccabalsam, den Terpenthin, den Kampher, den Schwefel, in flüchtigen Oelen aufgelöst, angerathen.[1])

Man hat den nämlichen Zweck ferner dadurch zu erreichen gesucht, dass man mit der Luft, welche der Kranke athmet, verschiedene Gase oder Dämpfe vermengt, und so k ü n s t l i c h e A t m o s p h ä r e n um ihn

1) Sydenham, P r o c e s s u s i n t e g r i etc.

herum bildet. Der geringe Nutzen, den man davon gesehen hat, rechtfertigt hinlänglich das geringe Vertrauen, das sie verdienen. Man hat um die Wette die Dämpfe von Abkochungen erweichender Pflanzen, die der carminativen, d. h. aromatischen Species, die der narkotischen Pflanzen, die der balsamischen Mittel und der Harze, die man auf einem glühenden Eisen oder auf dem Kohlenbecken verbrennt, und insbesondere die der Myrrhe, des Benzoës, des Steinöls, des Peches, des mit Wachs verbundenen Harzes u. s. w.; die der Kuhställe; selbst die, welche durch die Sublimation mancher Metalle oder verbrennlicher Körper, und insbesondere des Zinks,[1]) des Bleies[2]) und des Schwefels[3]) entwickelt werden, gerühmt.

Man kann ferner in die nämliche Kategorie das Einathmen verschiedener Gasarten mittels eines passenden Apparates bringen. Man hat nach der Reihe den Sauerstoff,[4]) den Wasserstoff,[5]) den Schwefelwasserstoff[6]) und die Kohlensäure versucht.[7])

Man hat sogar die mit mephitischen Dämpfen, z. B. mit denen des stagnirenden Wassers[8]) und dem Rauche der Kerzen geschwängerte Luft gerühmt.

Es ist mehr als wahrscheinlich, dass eine grosse Menge von Fällen, in denen diese verschiedenen Mittel wirksam gewesen zu sein scheinen, nichts weiter als chronische Katarrhe waren.

Mehrere andere Mittel, deren Unwirksamkeit hinlänglich bewiesen ist, wollen wir nur aufzählen: dahin gehören der Speichelfluss durch Quecksilber, die in ausleerenden Gaben wiederholten oder in ekelerregenden Dosen lange Zeit fortgesetzten Brechmittel, die Eichelfrüchte im gerösteten oder nicht gerösteten Zustande, die Kohle, verschiedene Arten von Pilzen, und unter andern der wohlriechende Löcherpilz (Boletus suaveolens), der Pfefferblätterschwamm (Agaricus piperatus), der köstliche Milchblätterschwamm (Agaricus deliciosus), das Rothkraut, die Krebse, die Austern und verschiedene Muscheln, die Frösche, die Vipern, die Chocolate, die Rosenconserve und der Rosenzucker in grossen Gaben, der Wein und die weingeistigen Getränke, die schweisstreibenden Mittel, die Electricität, die Kellerasseln, das Opium, der Schierling, das Aconitum napellus, die China, die Samen von Phellandrium aquaticum, die Bleipräparate, die Blausäure, das Schaukeln, schon früher von Themison[9]) angerühmt, und seitdem von einigen Neuern hervorgesucht u. s. w.

Unter allen bis jetzt gegen die Phthisis versuchten Mitteln hat keins die Hemmung oder das gänzliche Aufhören der Phthisis öfter zur Folge gehabt, als die Veränderung des Ortes. Es ist sogar wahrscheinlich, dass die guten Wirkungen der mineralischen Wässer zum Theil durch diese Ursache bedingt werden, denn an und für sich selbst haben sie nur eine sehr zweifelhafte Wirksamkeit, und viele Phthisiker haben sich sehr gut bei der

---

1) Darwin, Zoonomia, T. II.
2) Hufeland, Journal VII. Bd. 4 St. S. 3.
3) Clapier, Journal de Médecine, Tom. XVIII, pag. 59. (Hufeland's Journal, Bd. I. S. 380).
4) Caille, Journal encyclopédique, 1783. — Fourcroy, Annales de Chimie, Tom. IV.
5) Beddoes, lib. I.
6) Kortum, Hufeland's Journal, 4. Bd. S. 79.
7) Beddoes, Girtanner, Percival. Siehe Ploucquet.
8) Harisson, Annales de Médecine de Duncan, vol. II. No. 12.
9) Apud Caelium Aurelianum.

Gebirgsluft befunden, obschon sie die Bäder und den innern Gebrauch der Wässer nicht vertragen konnten. Doch bekommt die Gebirgsluft keines Weges allen Phthisikern gut, sondern wahrscheinlich nur denen, die nur eine geringe Zahl von Tuberkeln haben; denn wenn es auch in den gebirgigten Ländern nur wenig Phthisiker giebt, so ist es doch wenigstens constant, dass bei ihnen die Krankheit sehr rasch verläuft. Die Landluft passt im Allgemeinen besser als die Stadtluft, die in warmen Ländern mehr als die in kalten.

Die Ufer des Meeres, vorzüglich in den milden und gemässigten Klimaten, sind unstreitig die Gegenden, wo die meisten Phthisiker geheilt worden sind. Das Zeugnis des Alterthums stimmt in diesem Punkte mit den Neuern überein. Aretäus räth den Phthisikern die Seefahrt und die Luft der Meeresufer an. Celsus giebt als ein zweckmässiges und bequemes Mittel das Reisen in Italien und Aegypten an. Seit undenklichen Zeiten schicken die Aerzte beinahe in ganz Europa ihre Phthisiker nach Nizza oder den Hyerischen Inseln; die Engländer empfehlen ausserdem die Küste von Devonshire und die kanarischen Inseln.

Ich bin überzeugt, dass wir bei dem gegenwärtigen Stande der Wissenschaft keine bessern Mittel gegen die Phthisis besitzen, als das Seefahren und das Bewohnen der Meeresufer in einem milden Klima, und ich rathe sie daher überall an, wo sie ausführbar sind.

In die Kategorie der symptomatisch wirksamen Mittel gehören die Milch der Frauen, der Eselinnen, der Kühe, der Ziegen, der Stuten; der Salep, der Sago, das Gummi, das isländische Moos, das Stärkemehl von Kartoffeln und das Maniokamehl, die Gerste, der Reis und vorzüglich der Zucker; die gehörig versüssten Aufgüsse von schleimichten Pflanzen. Ist der Husten trocken und die Expectoration beschwerlich, oder findet Schlaflosigkeit statt, so setzt man mit Nutzen die Opiumpräparate in kleinen Gaben oder irgend einen andern hypnotischen Extrakt zu: das Aconit, die Belladonna, das Phellandrium haben in dieser Hinsicht keine besondere Wirkung. Die Blausäure beweist sich auch manchmal zur Beruhigung des Hustens und selbst der Dyspnöe nützlich; allein ihre Wirkungen sind weniger constant, als die der Opiumpräparate. Die Antimonalia scheinen mir, obschon sie zu gewissen Zeiten und unter verschiedenen Formeln sehr gerühmt worden sind, keine grosse Wirksamkeit bei den Phthisikern, selbst nicht einmal zur Erleichterung der Expectoration, zu besitzen.

Die Diarrhöe der Phthisiker muss ebenfalls durch den Gebrauch der schleimichten Mittel und der Opiumpräparate, unter denen man den weniger narkotischen, wie dem Theriak, dem Diascordium und den Pillen von Cynoglossum den Vorzug geben muss, bekämpft werden. Hängt aber diese Diarrhöe von tuberkulösen Geschwüren ab, wie es beinahe immer der Fall ist, so kann man ihre Intensität nur mässigen, und oft ist sogar diese Wirkung nicht merklich. Das essigsaure Blei scheint manchmal die Diarrhöe zu mässigen; constanter vermindert es die Schweisse, und es ist dies sogar beinahe das einzige Mittel, was man ihnen entgegenstellen kann.

Die Dyspnöe der Phthisiker wird durch die Opiumpräparate und die ekelerregenden Pflanzen, die wir schon mehrere Male angeführt haben,

bekämpft. Die Blausäure und der Moschus beruhigen ebenfalls manchmal bei ihnen die Athmungsbeschwerde. Von den Affectionen, die von einer intercurrirenden, entzündlichen, hämorrhagischen oder serösen Congestion nach der Lunge entstehen, will ich hier nichts erwähnen, sondern blos die Bemerkung machen, dass man in diesen Fällen Blut nur insofern lassen muss, als es nothwendig ist, die vorhandenen Symptome herabzustimmen; denn die zu reichlichen oder zu oft wiederholten Blutentziehungen beschleunigen offenbar den Verlauf der Lungenschwindsucht.

Aus Alle dem, was vorausgegangen ist, muss man nach meiner Meinung, wie wir es schon im Anfange diese Artikels gesagt haben, schliessen, dass die Heilung der tuberkulösen Phthisis, obschon sie für die Natur möglich ist, doch noch nicht durch die Medicin bewirkt werden kann. Die Indication der Ableitung, unter allen die rationellste, ist, wenn man die Erfahrung zu Rathe zieht, erfolglos. Es ist übrigens auch nicht der Weg der Natur, denn selten fällt irgend eine Ausleerung mit der Wiedergenesung zusammen. Der Wiedereintritt der Regeln oder der Hämorrhoiden ist mehr die Wirkung als die Ursache der Heilung. Um die Krankheit direkt anzugreifen, müsste man wahrscheinlich eine unbekannte krankhafte Veränderung der Assimilation oder der Ernährung, d. h. wenigstens allem Anscheine nach eine krankhafte Veränderung der Flüssigkeiten, verbessern können."

Nachtrag.

Die beiden ersten Druckbogen des vorliegenden Kapitels waren schon abgesetzt, um als Festartikel benutzt zu werden für den internationalen Tuberkulose-Congress in Paris (2.—7. Oktober 1905). Die Einleitung passt nicht ganz auf den Inhalt dieses Heftes, und Manches in diesem ersten Kapitel hat sich inzwischen auch sonst noch als correkturbedürftig erwiesen. Abgesehen von einigen leicht erkennbaren sinnentstellenden Druckfehlern — z. B. S. 6 wo „dieses Wort" statt „dieser Werth" Z. 2 v. o. stehen soll — will ich nicht unterlassen, darauf aufmerksam zu machen, dass in Pagel's vortrefflichem „Biographischem Lexicon" Bayle und Laënnec in der Einleitung zum Lexicon auf S. XXXI genannt worden sind (ad S. 2 dieses Kapitels).

Zweites Kapitel.

(Morgagni, Villemin, Cohnheim, Koch, Aufrecht).

Inhalts-Angabe.

1. Einleitung.

Im ersten Kapitel dieses Buches haben wir es fast ausschliesslich zu thun gehabt mit solchen Tuberkuloseforschungs-Ergebnissen, deren Probleme gestellt worden sind noch vor der Entdeckung der Tuberkelbacillen, ja sogar vor der Entdeckung einer Contagiosität der tuberkulösen Produkte, im Speciellen vor der Contagiosität der tuberkulösen Produkte von Tuberkeln des Menschengeschlechts und des Rindergeschlechts, für Meerschweine, Kaninchen und andere Versuchsthiere.

Die Zurückführung der zur Phthisis führenden tuberkulösen Processe auf ein Virus, welches vom kranken Individuum losgelöst werden kann und ausserhalb des menschlichen Organismus existenzfähig ist, ohne seine krankmachende Wirkung zu verlieren, muss zweifellos als epochemachende That auf dem Gebiet der Phthisiogenese angesehen werden.

Robert Koch's unsterbliches Verdienst ist es, die pflanzliche Natur des Tuberkulosevirus unwiderleglich demonstrirt zu haben. Villemin aber hat 15 Jahre vor der Entdeckung der Koch'schen Tuberkelbacillen die Existenz eines heterogenen Tuberkulosevirus durch thierexperimentelle Untersuchungen bewiesen.

Die Untersuchungen Villemin's über die parasitäre Aetiologie der Tuberkulose sind von einer solchen Exactheit, dass sie noch heute als mustergültig betrachtet werden können.

Als Versuchsthiere zur experimentellen Erzeugung der Tuberkulose durch Wundinfektion benutzte Villemin hauptsächlich Kaninchen, für deren Infektion er junge miliare Tuberkel, Caverneneiter, Käsepartikel aus verschiedenen tuberkulösen Organen des Menschen wählte, ferner, was besonders bemerkenswerth ist, die Perlknoten der Rindertuberculose, durch welche er eine schnellere Generalisation der Impftuberkulose beim Kaninchen erzeugen konnte, als durch menschliche Krankheitsprodukte der Tuberkulose. Negativ war das Impfresultat, wenn Villemin die Produkte der Geflügeltuberkulose zur Impfung verwendete.

Ausser den Kaninchen eigneten sich zur sicheren Tuberkuloseerzeugung in Villemin's Versuchen noch Meerschweine und Ziegen. Hunde blieben manchmal ganz gesund, in anderen Fällen fanden sich zwar nach der Tödtung Tuberkel; zum Tod an Tuberkulose kam es aber nicht. An Katzen, Hammeln, Hühnern bekam er keine positiven Impferfolge.

Besondere Aufmerksamkeit richtete Villemin auf die Infektiosität derjenigen Krankheitsformen, welche vom Begriff der echten Tuberkulose von pathologischen Anatomen früher ausgeschieden wurden. Er zählt namentlich auf die infiltrirten Tuberkel der desquamativen und käsigen Pneumonie und die Käsepartikel skrofulöser Drüsen, welchen er ein besonderes Kapitel widmet. Ebenso wie diese Krankheitsprodukte fand er wirksam das Sputum der Phthisiker.

Das Blut der Phthisiker gab zweifelhafte Resultate, selbst wenn es in grösserer Menge in Wunden, die Villemin durch Scarification beim Kaninchen erzeugte, hineingebracht wurde.

Von der Trachea aus, in welche Villemin aufgeschwemmte tuberkulöse Substanz den Kaninchen einimpfte, gelang es ihm nicht, mit Sicherheit Tuberkulose hervorzurufen.

Tuberkulöse Neubildung, von der Impfstelle willkürlich inficirter Thiere entnommen, machte genau dieselbe Krankheit wie das Ausgangsmaterial.

Die von tuberkulösen Thieren abstammenden jungen Thiere zeigten bei der Sektion niemals Zeichen der Tuberkulose. Von Interesse ist ferner die Beobachtung Villemin's, dass bei tuberkulösen Kaninchen und Meerschweinen die Gravidität häufig vorzeitig unterbrochen wird.

Ein grösserer Abschnitt im Villemin'schen Tuberkulosebuche vom Jahre 1868, welches 624 Druckseiten umfasst und den vollen Titel trägt:

„Etudes sur la Tuberculose.
(Preuves rationelles et expérimentales de sa spécificité et de son inoculabilité.)"

wird ausgefüllt durch die Mittheilung von Versuchen über die Impfwirkung solcher Substanzen, die von manchen Forschern mit der Lungenphthisis in Zusammenhang gebracht worden sind, in Wirklichkeit aber nichts Wesentliches mit ihr zu thun haben.

Villemin prüfte Eiter von verschiedener Herkunft; Krebsformen verschiedener Art; Tuberkelbildungen, welche bei Schafen durch Entozoën producirt werden, pneumonische, pseudomembranöse, typhöse Krankheitsprodukte, ohne damit Tuberkulose erzeugen zu können.

Villemin verwahrt seine an Kaninchen angestellten Experimente gegen den Vorwurf, dass diese Thiere oft an sich schon tuberculös seien; er könne das durchaus nicht bestätigen und ist der Meinung, dass kleine Cysten mit eiterartigem Inhalt, die sich, dem Peritoneum angelagert, bei Kaninchen vorfinden (Gregarinen u. A.), unerfahrene Tuberkuloseforscher getäuscht haben.

Dass Villemin's Entdeckung der Existenz eines specifisch tuberculösen Virus und seiner Uebertragbarkeit in Deutschland zunächst wenig günstige Aufnahme fand, mag daraus erkannt werden, dass noch im Jahre 1873 ein so hervorragender Tuberkuloseforscher wie C. Friedländer (in der Volkmann'schen Sammlung klinischer Vorträge) die Beweiskraft der Meerschweinchen- und Kaninchenversuche ableugnete. Unter dem Titel „Ueber locale Tuberculose" veröffentlichte Friedländer Untersuchungen, die den Nachweis bringen sollten, dass die Infectionskrankheit, welche durch Uebertragung käsiger Produkte auf Thiere erzeugt werde, eine chronische Pyämie sei, die zwar tuberkelähnliche Gebilde, aber keine echten Tuberkel aufweise.

Weigert wollte gleichfalls die „sogenannte" Impftuberculose Anfangs der 70er Jahre nicht als echte Tuberculose anerkennen (nach einer Notiz bei Friedländer, l. c. S. 530), und auch Cohnheim hatte ursprünglich, in Folge von gemeinschaftlich mit B. Fraenkel in Virchow's Institut ausgeführten Experimenten, die Villemin'schen

Versuche als nicht beweiskräftig betrachtet. Mit B. Fraenkel glaubte Cohnheim anfänglich durch Korkstücke, Papierbäusche, Leinwandfäden u. A. Meerschweine tuberculös machen zu können, was, wenn die Experimente einwandsfrei gewesen wären, die Villemin'sche Behauptung, dass ein specifisches Virus zur Erzeugung der Impftuberculose erforderlich sei, widerlegt hätte. Erst später liess Cohnheim sich durch Klebs davon überzeugen, dass mit den Fremdkörpern, die in die Bauchhöhle der Meerschweine im Berliner Charité-Krankenhaus eingebracht wurden, gleichzeitig unbeabsichtigt auch Tuberkelvirus hineingelangt war.

Bei der Wiederaufnahme der Infectionsversuche (s. Allg. Pathologie. Bd. I. S. 609. [1877]) im Kieler und im Breslauer Pathologischen Institut, und bei Benutzung derjenigen Versuchsanordnung, bei welcher die vordere Augenkammer der Kaninchen als Infectionsort gewählt wird, wurde dann jeder Zweifel an der Specificität des tuberculösen Virus für Cohnheim gehoben.

Dass auch Virchow sich der zwingenden Beweiskraft der späteren Infectionsversuche nicht verschloss, geht hervor aus seinen Ges.-Abh. Bd. II. S. 627. 1879, wo er, unter Berufung auf Gerlach's Erzeugung von Impftuberculose durch Perlknoten, das Verbot des Genusses von Milch und Fleisch perlsüchtiger Rinder in Erwägung zieht.

Der entscheidende Sieg der Villemin'schen Lehre von der Heterogenität, Infectiosität und Contagiosität des tuberculösen Virus ist aber erst nach der Entdeckung des Tuberkelbacillus durch Robert Koch herbeigeführt worden (1882).

Die histogenetischen Probleme in der Tuberkulose-Aetiologie hat Villemin viel weniger eingehend behandelt wie seine Vorgänger in der Tuberkuloseforschung. Insbesondere hat er die Sonderstellung der Bayle-Laënnec'schen Granulationstuberkulose nicht zu würdigen gewusst.

Ich werde das Specialgebiet der Granulationstuberkulose in einem besonderen Abschnitt ausführlich behandeln von phthisiotherapeutischen Gesichtspunkten aus. Auch wenn ich an dieser Stelle bloss summarisch erwähne, dass der klassische Granulationstuberkel nicht durch vermehrungsfähige Koch'sche Bacillen, sondern durch eine Form des Tuberkulosevirus erzeugt wird, die bis jetzt mikroskopisch noch nicht sichtbar gemacht worden ist, so wird man doch schon es verstehen können, dass es nicht bloss historische Bedeutung hat, wenn ich in der vorliegenden Arbeit die Granulationstuberkulose als eine besondere Erscheinungsform der tuberkulösen Infektion besprochen habe.

Die im vorliegenden Kapitel behandelten phthisiogenetischen Probleme konnten ihrer Natur gemäss richtig und scharf erst formulirt werden nach der Entdeckung eines von Individuum zu Individuum übertragbaren Tuberkulosevirus. Wir werden aber sehen, dass sie mehr oder weniger auch schon die älteren Autoren zur praktischen Stellungnahme gezwungen haben.

2. Geschichtliches über die Contagiosität der Lungenschwindsucht.

Seit Jahrhunderten existirt die Streitfrage, ob die menschliche Phthisis welche wir gegenwärtig auf tuberkulöse Processe zurückführen, contagiös ist, d. h. ob die tuberkulösen Krankheitsprodukte von einem Phthisiker auf gesunde Menschen mit dem Erfolge übertragen werden, dass diese wiederum tuberkulös und phthisisch werden unter den von Natur gegebenen Lebensverhältnissen.

Aeusserungen von mehr oder weniger bestimmter Art, betreffend die Lungenphthisis als ansteckende Krankheit, finden sich schon bei älteren medicinischen Autoren. Ich erwähne zunächst Morgagni, welcher vor 200 Jahren Folgendes berichtete: (Citirt nach „De sedibus morborum“ III. Bd., 22. Brief. „Vom Blutspucken“ in G. Herrmann's Uebersetzung des Morgagni'schen Buches: „Nachdem Valsalva noch in jüngeren Jahren einmal Gefahr lief, schwindsüchtig zu werden, wie es auch in seinem Leben ist beschrieben worden, so hat er meines Erachtens die Körper solcher Leute, welche an dergleichen ansteckenden Krankheiten gestorben waren, nachher weniger untersucht. Ich aber für meine Person (dass ich mich aufrichtig gegen Sie entdecke) habe, da ich noch jung war, solche Leichname mit aller Sorgfalt vermieden, und fliehe sie auch noch, da ich schon ein Greis bin. Und zwar that ich es damals deswegen, um mich selbst in Acht zu nehmen, jetzt aber, um die studirende Jugend vor Nachtheil zu bewahren. Ich thue dies zwar vielleicht mit mehr Behutsamkeit, als nöthig wäre, allein es ist doch allemal sicherer. Daher hat Valsalva also nicht eben viele solcher Leichname eröffnet, ich aber kaum einen einzigen.“

Vielleicht hängt mit dieser Stellungnahme Morgagni's die von Laënnec erwähnte Thatsache zusammen, dass im europäischen Süden die tuberkulöse Ansteckungsgefahr bis in das 19. Jahrhundert hinein für sehr gross gehalten worden ist, ähnlich wie bei uns unter dem Einfluss der Koch-Cornet-Flügge'schen Lehre von der lungenschwindsuchterzeugenden Wirkung der respiratorischen Lungeninfection durch in der Luft als trockne Stäubchen und Tröpfchen suspendirte tuberkulöse Produkte der Phthisiker.

Wir sehen ja immer von Neuem, wie Furcht und Hoffnung durch Alles leicht erregt wird, was mit einiger Wahrscheinlichkeit in Beziehung gebracht werden kann mit der Entstehung, Verhütung und Beseitigung einer bösartigen Krankheit. Furcht und Hoffnung aber sind die hauptsächlichsten Triebfedern für unser Handeln!

Morgagni's Furcht, phthisisch zu werden durch die Berührung tuberkulöser Leichen, wird jetzt nicht mehr von den Medicinern und verständigen Laien getheilt. Auch seine sonstigen nosophobischen Aeusserungen werden gegenwärtig als mangelhaft begründet zurückgewiesen werden müssen. Für seine Zeitgenossen und die vielen aus seiner Schule hervorgegangenen Aerzte des 18. Jahrhunderts besass er aber eine so grosse Autorität, dass man sich nicht wundern darf über die Nosophobie im

Allgemeinen und die Phthisiophobie im Besonderen, welche nach dem Zeugnis hervorragender medicinischer Geschichtsschreiber den Süden Europas lange Zeit beherrscht hat.

Es ist eine sehr bemerkenswerthe Thatsache, dass die sonst so tüchtigen älteren medicinischen Forscher Italiens an dem Studium der Infectionskrankheiten bis in die Mitte des vorigen Jahrhunderts einen sehr geringen Antheil haben. Nach meinem Dafürhalten wird jedoch diese Thatsache genügend erklärt durch die gläubige Hinnahme der Lehren Morgagni's, von welchen ich im Folgenden ein paar Proben mittheilen will.

Im VII. Bande, im 49. Brief an einen Freund, worin „Von den Fiebern" gesprochen wird, leitet Morgagni seine anatomischen Bemerkungen folgendermassen ein:

„Sie wissen, dass ich immer die Gewohnheit gehabt habe, mich von gefährlichen Zergliederungen loszumachen. Sie werden daher nicht Zergliederungen, die ich bei solchen Leichen vorgenommen hätte, welche an bösartigen und mit den Blattern verknüpften Fiebern gestorben waren, von mir erwarten. Denn Sie wissen selbst, dass ich bisher noch niemals die Blattern gehabt habe. Ich habe aber keineswegs so viele Herzhaftigkeit, dass ich mich unterstände, dem berühmten Theodor Zwinger nachzuahmen, welcher selbst noch niemals von dieser Krankheit befallen worden war und doch einen Knaben secirte, der an eben dieser Krankheit gestorben war.

Aber werden Sie sagen, es haben ja die gelehrtesten Männer geleugnet, dass auch selbst die an der Pest verstorbenen Leichname, besonders wenn sie schon kalt wären, bei der Zergliederung schaden könnten. Ich habe aber diese Leute selbst nachgelesen, und auch nachgeforscht, was Thomas Bartholinus und Isbrand Diemerbröck, als welche ebendieselben nachgelesen hatten, davon hielten. Der erstere sagt: „Ich möchte nicht gern ihren Gründen gar zu vielen Glauben beimessen." Der andere aber sagt: „Wenn der Leichnam schon völlig erkaltet ist, so ist er zwar weit weniger ansteckend, als ein lebendiger kranker Körper." Indessen Diemerbröck hat durch sein eigenes Beispiel gezeigt, was er hiervon denke. Als ihm nämlich jemand versprach, er wollte ihm Pestblasen (Carbunculos) in dem Magen eines solchen Leichnams zeigen, so sagte er: Er habe gar keine Lust, in ein Wespennest zu stechen und sich der Gefahr des Ansteckens bei der Eröffnung der Höhle des Unterleibes auszusetzen, und er habe lieber jenes glauben wollen, als selber es sehen. Verwundern Sie sich also ja nicht, dass ich mich lieber unter den sehr vielen Personen befinden will, welche die Pestleichen für ansteckend halten, als unter den sehr wenigen, welche daran glauben, dass die Leichname der an der Pest Verstorbenen nicht ansteckend sind. Und damit Sie nicht vielleicht meinen, dass die Anatomen von der Zergliederung solcher Leichname vielmehr durch eine eitle Furcht, als durch wichtige Gründe abgeschreckt worden seien, so vernehmen Sie, was auf unserm hiesigen anatomischen Theater denjenigen begegnete, welche die Leichname solcher Leute zergliederten, die bloss an einem bösartigen und gar nicht pestähnlichen Fieber um das Leben gekommen waren. Es hatte nämlich der Prosector Stagagnoni, ein junger Mann von guter Gesundheit und Kräften, einen Leichnam zergliedert, der an einem sogenannten Fleckfieber (peticulari febri) gestorben war, und bereitete bloss die Muskeln des Rückens zu. Allein bald darauf wurde er von diesem nämlichen Fieber befallen und musste sein Leben dabei zu-

setzen.“ Dann erzählt Morgagni eine Geschichte aus seinem eigenen Leben, aus dem Jahre 1717, wo er seinem Lehrer Vulpius assistirte. „Ich half ihm bei der Eröffnung der Leiche einer alten Frau, um den Zuhörern die gehörige Lage aller Eingeweide zu zeigen. Obwohl nun kein Geruch entstand, der ungewöhnlich stark gewesen wäre, und auch nicht der geringste Fehler zum Vorschein kam, ausser einer Verwickelung der Gedärme, so habe ich doch alsbald eine gewisse ungewöhnliche Mattigkeit empfunden, nicht anders, als wenn ich sollte in eine Ohnmacht fallen. Bald darauf aber, als diese Demonstration zu Ende gegangen war, und wir kaum alle Beide nach Hause gekommen waren, so wurden wir ebenfalls von einem fieberhaften Schauer und Froste, und hernach von der Hitze, beide auf einerlei Weise und zu einerlei Zeit, überfallen. Und von da ab habe ich, ungeachtet die Gewalt des Fiebers gedämpft worden war, doch angefangen, einige Jahre über mich sehr übel zu befinden, wie ich es auch in dem Zueignungschreiben zu dem vierten Buche meiner Adversarien mitgetheilt habe. Es war aber auch nicht zu verwundern. Denn obwohl diese Frau als eine vom Schlagflusse befallene Kranke in das Krankenhaus gebracht worden war, und auch wirklich vom Schlage gerühret war, so war doch dieser Schlagfluss nicht eben so gar lange zuvor zu einem bösartigen Fieber hinzugekommen, wie ich nachher bei genauerer Nachforschung erfahren habe. Sie sehen also, dass auch nicht einmal das hinlänglich ist, um der Gefahr zu entgehen, dass man den Leichnam nicht eher aufschneide, als bis er völlig kalt geworden ist. Diejenigen aber, welche diese Vorsicht angepriesen haben, scheinen nicht den Umstand beachtet zu haben, dass ein Leichnam nämlich äusserlich kalt sein, inwendig aber doch einige Wärme beibehalten könne. Wenden Sie mir aber ja nicht ein, dass es Leute gegeben habe, und deren auch noch welche gebe, die alle diese Bedenklichkeiten für nichts geachtet haben, und zwar ohne allen Nachtheil für sich. Denn es haben die bösartigen Fieber weder einerlei Beschaffenheit und Heftigkeit, noch auch haben alle Anatomen die gleiche Körperconstitution. Da nun aber niemand irgend einen von diesen Umständen mit Gewissheit wissen kann, wer sollte wohl leugnen, dass der gute Rath der Allzufurchtsamen viel sicherer sei, als der Rath der Allzukühnen.“

An einer andern Stelle erzählt Morgagni:

„In meiner Jugend bin ich einem sehr berühmten Arzt in das Krankenhaus gefolgt. Denn ich liess mich von der Begierde, etwas zu lernen, hinreissen. Und ich fürchtete mich keineswegs, selbst bei Blatternkranken den Puls zu untersuchen und auf die übrigen Krankheitssymptome zu achten. Auch untersuchte ich, mit welchem Augenwasser man bewirken könnte, dass die Haut an den Augenlidern glatt bleibt. Dieses geschah aber mit Hilfe eines wässerigen Extracts vom Wegebreit (plantago), in welchem ein wenig Bleizucker aufgelöst worden war. Als ich nun damit beschäftigt war, so ereignete es sich von ungefähr, dass zwei von diesen Kranken ihr Leben einbüssten, obwohl der Arzt alles that, was er nur irgend konnte. Durch dieses Beispiel liess ich mich warnen, und habe nachgehends niemals wieder dergleichen Kranken besuchen wollen, auch nicht einmal, wenn ich zu fürstlichen Personen geholt worden bin. Und ungeachtet ich jetzt zu einem so hohen Alter gelanget bin, so habe ich doch nicht für gut gehalten, den Fehler zu begehen, dass ich mit Wissen und Willen mich in diese Gefahr begeben hätte. Denn es ist mir nicht unbekannt,

dass es selbst Greisen von achtzig Jahren begegnet ist, dass sie von dem Blattergifte, vor welchem sie sich schon ganz sicher fühlten, ebensogut angesteckt wurden, als wie die Kinder, und dass sie weit leichter daran starben, als diese."

Die Naivetät, mit welcher Morgagni die Gründe dafür angiebt, welche ihn bewogen, ätiologischen Studien aus dem Wege zu gehen, kommt überall in seinen Arbeiten zum Ausdruck.

Gelegentlich der Besprechung der Schlangengifte sagt er:

„Ich hätte mich mehr auf eigene Versuche, als auf das Ansehen des Aëtius und der übrigen alten Schriftsteller berufen sollen, die öfters sehr unvorsichtig gehandelt haben. Ich selber habe aber auch nicht ein einziges Mal mit der Viper eigene Versuche angestellt, weil ich immer bald mit diesen, bald mit jenen Beschäftigungen überhäuft gewesen bin. Ich habe auch ehemals vor gefährlichen Versuchen einen Abscheu gehabt, da sie mir so wohl wie andern schaden konnten."

Ferner im 8. Brief („Von dem Wahnwitze, der Schwermuth und der Wasserscheu").

„Ich bedaure, dass ich noch nicht das Glück gehabt habe, einen Wasserscheuen, geschweige denn viele, wie es nötig gewesen wäre, zu zergliedern. Entweder konnte ich dergleichen nicht bekommen, oder wenn sie zu haben waren, so wurde ich unglücklicherweise durch unhintertreibliche Geschäfte oder durch Krankheit abgehalten."

Zuerst in England, namentlich nach dem Vorgang der beiden Hunter, dann in Frankreich, später auch in Deutschland und den nordischen Ländern, verlernte man wieder die Leichenfurcht.

Hie und da aber machte sich doch Morgagni's Standpunkt geltend, und so sehen wir speciell in der Frage der tuberkulösen Contagion, bald diese bald jene Lehrmeinung auftreten, und bald übertriebene Desinfektionsnahmen, zur Beseitigung hypothetischer tuberkulöser Ansteckungsstoffe in der Praxis, zur Anwendung gelangen, bald den Verkehr mit Phthisikern und die Berührung ihrer cadaverösen Produkte als gänzlich gefahrlos beurtheilen.

Sehr richtig scheint mir der französische Forscher Andral (in einer Anmerkung auf S. 169 in der 4. Auflage von Laënnec's „Traité de l'auscultation") die Sachlage um die Mitte des vorigen Jahrhunderts zu schildern, wenn er sagt:

„Une pareille question sera toujours scientifiquement très difficile à resoudre, en raison de la fréquence de la phthisie: l'on aura toujours à citer des faits contraires à ceux dont je viens de parler (Andral hat vorher Fälle citirt, in welchen Ehefrauen von phthisischen Männern gleichfalls phthisisch wurden); et pour ces derniers on pourrait facilement en diminuer la valeur, en disant que les personnes qui deviennent phthisiques en pareille cas avaient à le devenir. Mais, pratiquement, ces faits ont peut-être assez d'importance pourqu'ils engagent à faire prendre quelques précautions aux personnes qui ont des rapports journaliers avec les phthisiques, surtout dans les derriers temps de leur maladie."

Aus opportunistischen Gründen sollen also die einzelnen Menschen und sollen die verantwortlichen Behörden darauf halten, dass ein intimer Verkehr mit Phthisikern in den vorgeschrittenen Stadien ihrer Krankheit vermieden wird. Ein wissenschaftlich giltiger Beweis für die Behauptung, dass die Phthisis durch direkte Uebertragung eines An-

steckungsstoffes von Mensch zu Mensch entstehe, sei noch nicht geliefert worden und werde vermuthlich überhaupt sehr schwer zu erbringen sein.

Villemin (Etudes sur la tuberculose 1868) hat die wissenschaftliche Analyse des Contagiositätsproblems ein grosses Stück vorwärts gebracht durch den Nachweis, dass die Krankheitsprodukte phthisischer Menschen für Meerschweine und Kaninchen contagiös sind, wenn man sie inoculirt, d. h. in das Gewebe dieser Thiere verpflanzt nach voraufgegangener willkürlicher Verwundung. Er war aber weit entfernt von der Annahme, dass er durch seine experimentelle Tuberkuloseübertragung auf einige Thierarten das den Menschen angehende Contagiositätsproblem gelöst habe.

Die Frage, ob die Schwindsucht vererbt wird, hat er in der noch immer modernen Form beantwortet, dass nicht die Krankheit, wohl aber eine Anlage zur Krankheit vererbt wird, und diese Anlage findet er im „lymphatischen Temperament.“ welches aber nur insoweit die Disposition zur Tuberkulose oder die tuberkulöse Diathese bedinge, als es dem exogenen Tuberkulosevirus einen günstigen Nährboden darbiete (l. c. S. 273).

Ob der Krankheitskeim, sein hypothetisches Virus, vererbt werde, lässt er dahingestellt.

Auch die Frage lässt er offen, ob ein gesunder Mensch durch Anhusten von Seiten eines Phthisikers und durch die von tuberkulösen Menschen ausgeathmete Luft angesteckt werden könne (cfr. den Versuch von Leblanc l. c. S. 624).

Inwieweit seine thierexperimentellen Uebertragungsversuche auf die Möglichkeit der Phthisiogenese nach subkutaner Wundinfektion Schlussfolgerungen zulassen, lässt sich nach seiner Meinung noch gar nichts sagen. Das einzige ihm bekannte Beispiel einer traumatischen Tuberkelentstehung ist die Laënnec'sche Selbstinfektion, die allerdings (nach seiner Meinung) zur Phthisis geführt habe.

Im Grossen und Ganzen neigt Villemin zu einer Theorie der epidemiologischen Tuberkulose- und Schwindsucht-Entstehung, die grosse Aehnlichkeit hat mit Pettenkofer's Infektionstheorien. Er stellt sich das Virus als eine Art von Miasma vor, welches erst ausserhalb des menschlichen Organismus denjenigen Virulenzgrad bekommt, der es dazu befähigt, mit der Athmungsluft in das Blut zu gelangen und vom Blute aus die Prädilektionsstellen des menschlichen Organismus, in erster Linie die Lungen, tuberkulös zu machen.

Wir können heutzutage mit solchen miasmatisch-contagiösen Hypothesen und Theorien nicht viel anfangen. Weder die epidemiologische Statistik, noch das Experiment hat irgend etwas dazu beigetragen, ihre Berechtigung zu erweisen. Nicht bloss für die Cholera, den Abdominaltyphus, die Ruhr, die Bubonenpest, greifen wir jetzt zurück auf die Annahme von recht massiven Infektionsmodis, sondern auch diejenigen Infektionsstoffe, an deren miasmatischer, gewissermassen ätherischer, alles durchdringender Energie bis vor Kurzem kein Naturforscher und kein Laie gezweifelt hat, entpuppen sich mehr und mehr als Lebewesen, deren Import in den menschlichen Organismus recht grob-mechanische Insulte voraussetzt. Nicht kleinste infektiöse Atome schwirren in der Luft herum und durchdringen die innere und äussere Körperbedeckung, sondern weithin sichtbare, mit blossem Auge erkennbare geflügelte Insekten bewirken den Transport von mikroskopisch erkennbaren Infektionserregern und machen die Malaria, wahrscheinlich auch das Gelbfieber, den exanthematischen Typhus, den Typhus recurrens u. s. w. zu typischen Wundinfektions-

krankheiten. Wir kennen noch keine einzige Infektionskrankheit, deren epidemische Verbreitung durch direkte Aufnahme des Infektionsstoffes in die gesunden menschlichen Lungen einwandsfrei bewiesen ist. Dass im Thierexperiment willkürlich, auf gewaltsame Weise, eine unmittelbare tuberkulöse Lungeninfektion bewerkstelligt werden kann, ist, für mich wenigstens, ebensowenig beweisend für die respiratorische Lungenschwindsuchtentstehung beim Menschen, wie die Behauptung es sein würde, der epizootisch auftretende Milzbrand sei eine Inspirationskrankheit, weil Buchner in München bewiesen habe, dass man bei Laboratoriumsthieren auf inhalatorischem Wege primären Lungenmilzbrand erzeugen könne — ganz abgesehen davon, dass ich gerechten Grund dazu habe, die experimentellen Lungenmilzbrandfälle Buchner's auf eine primäre Infektion der pharyngealen lymphatischen Receptorenapparate zu beziehen, von denen aus dann, auf dem Umwege über die Bronchialdrüsen, die Lungen inficirt worden sind.

In den älteren Berichten über gelungene Lungentuberkuloseerzeugung durch absichtliche Inhalation von verstäubtem tuberkulösem Sputum und anderem in der Athmungsluft suspendirtem tuberkulösem Material vermisse ich fast überall Angaben darüber, wie die zu den Bronchial- und Mediastinaldrüsen führenden Lymphbahnen der Halsorgane beschaffen waren. Seit Schweninger vor ca. 40 Jahren gezeigt hat, dass die Wand der Lungenalveolen mit den Lymphwegen communicirt, wodurch ermöglicht wird, „dass nicht nur Flüssigkeiten, sondern auch der Luft beigemengte kleinste corpuskuläre Elemente von den Bronchien her in die Lungen eindringen und weiter befördert werden können," wurde fast allgemein als selbstverständlich angenommen, dass die nach Inhalationsversuchen im interstitiellen Lungengewebe und an der Pleura auftretenden Tuberkel der Zufuhr des Tuberkuloseansteckungsstoffes durch den Kehlkopf und die Bronchien hindurch, bis in die Lungenalveolen hinein, ihren Ursprung verdanken müssten, sodass man die Begriffe „Inhalationstuberkulose" und „primäre Lungentuberkulose" oder „Inspirationstuberkulose" identificiren könne.

Zur allgemeinen Verbreitung dieser Hypothese hat sehr viel beigetragen Ludwig Traube's (von Leuthold 1866 in der Berliner klinischen Wochenschrift veröffentlichte) Untersuchungen von Kohlentheilchen im Lungenparenchym.

Traube hatte schon 1860 (Deutsche Klinik No. 49 und 50) die Anwesenheit von Kohlepartikeln im Sputum von Phthisikern beschrieben. Aber erst die von Leuthold mitgetheilten Sektionsbefunde Cohnheim's bewiesen ihm die Thatsache, dass inspirirte Kohlepartikel in die Zellen der Lungenalveolen eindringen und legten die Vermuthung nahe, dass das in melanotischen Lungen zu findende schwarze Pigment seine Herkunft ableitet von Kohletheilchen, welche durch Inspiration in die alveolären Zellen befördert werden.

Nun sind aber die grossen Kohlepartikel im Sputum, welche Cohnheim abgebildet hat, sicherlich nie in den Interstitien der Alveolen gewesen, und andererseits können die im Lungenparenchym zu findenden kleinsten Kohlepartikel auch auf dem Umwege über die Lymphgefässe des Halses eingewandert sein. Im Experiment lässt sich diese Art des Imports bei der Anwendung chinesischer Tusche u. s. w. mit grosser Sicherheit bewerkstelligen, und für den Menschen wird die Annahme des thatsächlichen Vorkommens einer primär-lymphogenen Kohlezufuhr zum Lungenparenchym sehr wahrscheinlich gemacht gerade durch die Traube-Cohnheim'schen Fälle, die u. A. Folgendes ergeben haben:

„Als dasjenige Ergebnis, welches der vorliegenden Beobachtung noch eine wesentliche Bedeutung verleiht, ist unzweifelhaft das Auffinden der Kohlentheilchen in den Bronchialdrüsen zu betrachten, wodurch die schon früher mikroskopisch festgestellte Thatsache des Eindringens derartiger Partikelchen in die Zellen und in das interstitielle Gewebe der Lungen eine weitere Bestätigung erhält und faktisch alle theoretischen Bedenken gegen die Möglichkeit eines solchen Vorgangs beseitigt sein möchten."

Bedenken gegen die Traube'sche Interpretation des Kohle-Imports sind schon frühzeitig geäussert worden, u. A. aus Frerichs Klinik durch Mannkopff.

Unter Berücksichtigung der fortgesetzten Studien über die Beziehungen der Bronchialdrüsen zum Import von corpuskulären Agentien in das Lungenparenchym werden wir den vorerwähnten Bronchialdrüsenbefund eher gegen als für den primär-alveolären Kohle-Import in das Lungenparenchym zu deuten geneigt sein. Selbst wenn man nicht so weit gehen will, wie Weleminsky,[1]) der (Berl. Klin. W. 1905, Nr. 31 und 32 in Uebereinstimmung mit Ribbert) auf experimentellem Wege zu der Ueberzeugung gelangt ist, dass „dort, wo erkrankte Drüsen gefunden wurden, stets eine primäre Infektion des Lymphgefässsystems vorliegt" und dass speciell in die Bronchialdrüsen vom Lungenparenchym aus Korpuskula gar nicht hineingelangen können, so muss doch immerhin die Hypothese, dass präexistirende Bronchialdrüsen-Kohlepartikel in das Lungenparenchym transportirt und aus den Alveolar-Interstitien in die Alveolarzellen gelangt sind, zum mindesten für diskutabel erklärt werden.

Gesehen hat Traube keinesfalls das Eindringen derartiger Partikelchen in die Zellen von den Luftwegen her, und für die Möglichkeit und Wahrscheinlichkeit ihres Eindringens vom Lymphgefässsystem her spricht mir recht eindringlich, dass Traube die kohlehaltigen Zellen nur bei solchen Patienten gefunden hat, die an der desquamativen Lungentuberkuloseform litten. Darüber, glaube ich, sind jetzt aber so ziemlich alle Sachverständigen auf diesem Specialgebiet untereinandet einig, dass die Desquamation der Alveolarzellen in der Regel nicht Ursache, sondern Folge ist der interstitiellen Lungenerkrankung, und dass gerade bei der desquamativen Lungentuberkulose die Bronchialdrüsen in der Regel sehr viel schwarzes Pigment enthalten.

---

1) Entgegen Weleminsky's äusserst interessanten Auseinandersetzungen über die Funktion der Bronchialdrüse des Meerschweins als „Lymphherz" sagt Cohnheim (Vorlesungen über allgemeine Pathologie 1877, Bd. I, S. 403): „Bei gewissen Thiergattungen giebt es Lymphherzen; beim Meerschweinchen hat Heller (Med. Ctbl. 1869, p. 545) an den Chylusgefässen des Mesenterium rhythmische Contractionen gesehen, bei den übrigen Säugern und besonders beim Menschen weiss man nichts von derartigen Bewegungsmechanismen im Lymphgefässsystem, sondern die einzige bekannte Kraft, welche die Lymphe vorwärts bewegt, ist die Spannungsdifferenz u. s. w.

Wegen der grossen aktuellen Wichtigkeit der anatomischen, chemischen und funktionellen Verhältnisse des Lymphgefässsystems, will ich das was Cohnheim über die „Pathologie des Lymphstroms" gesagt hat, im folgenden Abschnitt ausführlich wiedergeben.

Wie für die Kohlepartikel, so wird auch für das korpuskuläre Tuberkulosevirus die Art des Imports in das Lungenparenchym vorerst noch als offene Frage behandelt werden müssen.

Schweninger, den ich schon vorher citirte, war einer der ersten unter denjenigen Forschern, welche im Experiment typische Lungentuberkulose (bei Hunden) durch Inhalation von Tuberkulosevirus erzeugt haben. Seine Versuche unternahm er im Anschluss an die Lippl- und Tappeiner sen.'schen Vorversuche. Dass seine Hunde eine inhalatorische Lymphgefäss- und Lymphdrüsen-Tuberkulose primär acquirirt haben könnten, daran hat Schweninger gar nicht gedacht. Seine Schlussfolgerungen sind in ihrer allgemeinen Fassung trotzdem auch heutzutage kaum zu beanstanden, vorausgesetzt, dass man über die regionäre Infektionsleistung des inhalirten tuberkulösen Infektionstoffes nichts präjudizirt. Sie lauten wörtlich (in einem Nachwort vom Jahre 1887):

„Dieser zweifellose Nachweis der Inhalationstuberkulose konnte aber nicht bloss für die dazu ausgesuchten Hunde, sondern — leider — auch für den Menschen nachgewiesen werden. Der Diener nämlich, der s. Z. die Inhalationsversuche von Tappeiner zu überwachen hatte, liess sich trotz energischer Mahnungen und Proteste, sich im Inhalationsraum nicht aufzuhalten, nicht davon abhalten. um gewissermassen die Ungefährlichkeit dieser Prozedur an sich zu zeigen. Er acquirirte nun auf diesem Wege der selbst verschuldeten Unachtsamkeit in trauriger und unerbittlicher Weise, dieselbe Form der Inhalationstuberkulose wie sie bei den Hunden nachzuweisen war und erlag derselben nach ca. 14 Wochen. Die Untersuchung ergab denselben Befund, der allerdings schon weiter entwickelten Miliartuberkulose mit consecutiver Desquamativ-Pneumonie, wie sie bei den Hunden constatirt war, nur in einem zeitlich vorgeschritteneren Stadium und mit den entsprechend weiteren Veränderungen.[1]) Wir haben also in der Fütterung, Inhalation und Impfung drei wichtige und vielleicht allein bestehende Importwege der Tuberkulose für den Menschen. Diese Übertragung kann von tuberkulösen und lupösen Menschen so gut, wie von perlsüchtigen Thieren her geschehen, nachdem für die genannten Krankheiten durch das Auffinden derselben baciliären Ursache die Identität festgestellt ist. Welche von den Ursachen in dem einzelnen Falle etwa thätig war, ist aber meist schwer zu entscheiden. Wir dürfen annehmen, dass bei der Lungentuberkulose der Menschen die Inhalation, bei der Darm- und Mesenterialtuberkulose die Zufuhr der spez. Ursache in der Nahrung (Milch, verschluckte Sputa etc.) die Hauptrolle spielen. Ausserdem sind gewiss aber auch andere Wege der Übertragung durch Impfung. durch die Genitalien, wenn auch seltener, so doch nicht ausgeschlossen. Bekanntlich legt Koch das Hauptgewicht auf die Übertragung durch die Respiration. Klebs erkennt diese häufige Quelle der Tuberkulosenübertragung wohl an, schliesst aber namentlich aus der häufigen Darm- und Mesenterialtuberkulose, namentlich bei jugendlichen Individuen auf die noch häufigere Übertragung durch den Darm. Wir stimmen dem in gewissem Grade. wie erwähnt, bei. Nur seine Argumentation gegen die Inhalationstuberkulose können wir nicht billigen. Er behauptet, die Inhalationsversuche hätten keine besonders günstigen Resultate geliefert, während ich im Gegentheil sah, dass die Inhalationen gerade bei den für Tuberkulose sonst so unempfänglichen Thieren —

1) Die grosse Vorsicht, welche zur Vermeidung der so häufig fehlerhaften Schlussfolgerung, „post hoc, ergo propter hoc“ grade hier geboten ist, habe ich an anderer Stelle schon ausführlich besprochen.



den Hunden — immer mit aller Promptheit und Sicherheit Tuberkulose erzeugten. Aber auch eine weitere Verbreitung der Inhalationstuberkulose von den Lungen aus nach anderen Organen, nach den Nieren etc. war, wie in obigen Versuchen schon ausgesprochen ist, manchmal bestimmt nachzuweisen. Soweit sind wenigstens diese Argumente von Klebs gegen die häufigere Übertragung der Tuberkulose durch die Athmung hinfällig".

---

3. Cohnheim's Auseinandersetzungen betreffend die Pathologie des Lymphstroms.

Die Anatomie der Lymphgefässe und die Bewegungsmechanik des Lymphstroms kenne ich nicht auf Grund von eigenen experimentellen Arbeiten, sondern nur aus der Literatur und aus Orientirungsversuchen durch Umfrage bei Specialforschern auf diesem Gebiet. Ich habe mich dagegen ziemlich eingehend beschäftigt mit experimentellen Arbeiten über die biochemischen Verhältnisse der flüssigen und corpusculären Bestandtheile in den Lymphdrüsen und in anderen Lymphräumen. Ich ging dabei aus von gelegentlichen Angaben hierüber in den Veröffentlichungen des Dorpater Forschers Alexander Schmidt, dessen grundlegende Versuchsergebnisse so sehr in der Gegenwart vernachlässigt werden, dass ich vielfach bei sonst sehr gut unterrichteten Kollegen nicht einmal mehr die Bekanntschaft mit den von Schmidt in die Wissenschaft vom Blut und von der Lymphe eingeführten Namen für die von ihm entdeckten genuinen Proteïnbestandteile vorgefunden habe. Im Anschluss an einen im folgenden Citat vorkommenden Passus Cohnheim's werde ich ein Paar Schmidt'sche Fesstellungen von grosser aktueller Wichtigkeit zu erwähnen haben.

Cohnheim sagt im ersten Bande seiner Pathologie:

„Der Ursprung aller Lymphe ist die Transsudation aus den Blutgefässen. Freilich ist die Lymphe, welche wir aus den Lymphgefässen auffangen, nicht das reine Transsudat, sowie es aus den Capillaren abgeschieden ist; sondern sie enthält auch die Produkte des Stoffwechsels der Organe und Gewebe, aus denen die betreffenden Lymphgefässe entspringen. Mit Rücksicht hierauf versteht es sich demnach von selbst, dass auch krankhafte Störungen in der Beschaffenheit und Thätigkeit der einzelnen Organe auf die Zusammensetzung ihrer Lymphe von Einfluss sein müssen.

Damit der Lymphstrom in regelmässiger Weise vor sich gehe, muss vor Allem die normale Transsudation aus den Gefässen geschehen. An Beispielen, welche die directe Abhängigkeit des Lymphstroms von der Transsudation darthun, hat es in unseren bisherigen Erörterungen nicht gefehlt. Sobald bei der venösen Stauung die Transsudation zunahm, wuchs auch der Lymphstrom, und ganz dasselbe zeigte sich bei der Entzündung; im Gegentheil versiegt der Lymphstrom, wenn wegen arterieller Ischämie [1]) die Transsudation aufhört, resp. auf ein Minimum reducirt wird. Aber die Transsudation ist bekanntlich nicht blos die Quelle der Lymphe, sondern auch die Ursache des Strömens derselben in den Lymphgefässen; bei gewissen Thiergattungen giebt es Lymphherzen, beim Meerschweinchen hat Heller [2]) an den Chylusgefässen des Mesenterium rhythmische Contractionen

1) cfr. Cohnheim's Ausführungen über die Sympathicus-Reizung und Ischaemie, sowie über Verschluss von Arterien in verschiedenen Organen, insbesondere auch von End-Arterien.

2) Goltz, Pflüg. A. IX. p. 552.

gesehen, bei den übrigen Säugern und besonders beim Menschen weiss man Nichts von derartigen Bewegungsmechanismen im Lymphgefässsystem, sondern die einzige bekannte Kraft, welche die Lymphe vorwärts bewegt, ist die Spannungsdifferenz zwischen den Anfängen der Lymphbahnen, mithin der Druck, unter welchem das Transsudat in die Gewebsmaschen abgeschieden wird, und dem Ende jener, d. h. der Einmündungsstelle des D. thoracicus in die V. subclavia. Als Hülfskräfte für die Fortbewegung wirken ausserdem, wie Sie wissen, die Muskelcontractionen und die diastolische Saugwirkng des Herzens, sowie die inspiratische des Thorax: irgend Etwas aber von selbstthätiger Mithülfe der Lymphgefässwände selber wissen wir nicht. Auf ihrem Wege passirt sämmtliche Lymphe etliche Lymphdrüsen, in denen derselben zweifellos eine beträchtliche Menge von Lymphkörperchen beigesellt werden; von diesen aber ist es, wie ich Ihnen mehrfach betont habe, bis heute nicht ausgemacht, ob sie sammt und sonders in den Lymphdrüsen neu producirt werden, oder ob einige von ihnen farblose Blutkörperchen sind, welche innerhalb der Drüsen aus den Gefässen extravasirt sind. Ueber die etwaigen anderweiten Veränderungen, welche die Lymphe durch die Passage durch die Drüsen erfährt, sind wir nicht unterrichtet Dass wir übrigens guten Grund haben, die Höhlentranssudate als Analoga der Parenchymlymphe anzusehen, ist Ihnen aus der Physiologie wohlbekannt.

Die serösen Höhlen sind gleichsam colossale Lymphspalten, deren Endothel gerade so die Fähigkeit besitzt, die Gerinnung der Lymphe hintanzuhalten, wie das der eigentlichen Lymphgefässe. Denn vorhanden muss dieses gerinnungshindernde Vermögen sein, da die aus den Lymphgefässen und serösen Höhlen herausgelassene Lymphe früher oder später zu gerinnen pflegt.

Aber es braucht lange nicht so stark zu sein, wie das der Blutgefässwandungen, da die Gerinnbarkeit der normalen Lymphe und serösen Transsudate bei Weitem nicht so beträchtlich ist, wie diejenige des Blutes. Darum kann es nicht befremden, dass nicht blos Blut, welches in den Herzbeutel geräth, coagulirt, sondern auch entzündliche Transsudate, deren Gerinnbarkeit die der normalen bei Weitem übertrifft, gerade auf den serösen Flächen so gern fibrinöse Pseudomembranen abscheiden."

—

Zusatz. Es handelt sich hier wohl nicht so sehr um einen quantitativen, als vielmehr um einen qualitativen Unterschied in den Gerinnungsfactoren der normalen Lymphe einerseits, des normalen Blutes andererseits. Und zwar wird dieser Unterschied, wie Alexander Schmidt gezeigt hat, auf der Armuth an zymoplastischer Substanz in der normalen Lymphe und in den nicht entzündlichen (d. h. von polynucleären Leukocyten freien) Transsudaten (cf. A. Schmidt, „Zur Blutlehre." 1892) beruhen. Die Transsudate sind nach Schmidt proplastische Flüssigkeiten, denen erst anderswoher, insbesondere aus wässrigen Zellextrakten, aus Blutserum, Humor aqueus, Speichel, neutralisirtem Magensaft u. s. w. (S. 226 u. 114) bezogenes Ferment zugesetzt werden muss, wenn sie typisch gerinnen sollen. Es fehlen eben der normalen Lymphflüssigkeit und den physiologischen Transsudaten die cytoplasmareichen Zellarten, welche die Fibrinferment-Abspaltung vermitteln.

Dagegen besitzen die Lymphflüssigkeiten in ausreichendem Masse die übrigen Gerinnungsfactoren. Sie verhalten qualitativ sich ähnlich, wie das fermentfreie filtrirte Blutplasma.

Gehen Leukocyten mit differencirtem Cytoplasma in die Lymphe und in die Transsudate der serösen Höhlen über, dann ist die Gelegenheit zur Fermentbildung gegeben, und dann sehen wir auch reichliche Fibrin-Niederschläge schon im lebenden Organismus auftreten. Zu den Fällen, in welchen die Gelegenheit zur Fermenterzeugung in Lymphflüssigkeiten gegeben ist, hat man auch die Loslösung der Endothelien von den Wandungen der Lymphgefässe und der Lymphspalten zu rechnen, vorausgesetzt, dass hinterher die Endothelien ihren cytoplasmatischen Inhalt freigeben. Diese Gelegenheit ist immer gegeben bei lymphangitischen Processen, in welchem ja auch erfahrungsgemäss die Lymphthrombosen mit grosser Regelmässigkeit sich einstellen. Ebenso ist hier zu nennen die Gefässwand-Nekrose, bei welcher der Uebertritt von Cytoplasma aus den Wandzellen um nichts weniger leicht erfolgt, als wie bei der Maceration von Zellgewebe, wonach bekanntlich A. Schmidt den Fibrinfermentübergang in die Macerationsflüssigkeit regelmässig beobachtet hat.

Die Leukocyten enthalten regelmässig das Schmidt'sche Cytoglobin aus welchem durch eine allmählich fortschreitende Metamorphose schliesslich Körper mit den Eigenschaften des Blutserum-Globulins einerseits und des Fibrinferments andererseits hervorgehen, wie ich durch eigene Untersuchungen feststellen konnte.

Färberisch unterscheidet sich das intracellulare Schmidt'sche Cyto-Globulin (= Praeglobulin) von dem oxyphilen Cytin und dem basophilen Cytoglobin dadurch, dass es neutrophil ist. Bei der Färbung mit eosinsaurem Methylenblau erscheint das Cytin in rothem, das Cytoglobin in blauem und das Präglobulin in violettem Farbenton.

Fortsetzung des Cohnheim'schen Citats.

„Gesetzt nun, aus den Blutgefässen sei eine normal beschaffene Flüssigkeit in normaler Menge transsudirt, und es befände sich eine ganz regelrechte Lymphe in den Anfängen der Lymphgefässe, so fragt es sich, ob dieselbe noch auf ihrem weiteren Wege pathologische Aenderungen ihrer Zusammensetzung erfahren, und ob ihre Fortbewegung, d. h. der Lymphstrom, irgend welche Störungen erleiden kann. Dass Alles, was zufällig oder absichtlich in die Lymphbahn hineingeräth, mit der Lymphe fortgeschwemmt wird und so die Zusammensetzung derselben ändert, ist so selbstverständlich, dass es keiner weiteren Begründung bedarf; spritzen Sie eine Morphiumlösung unter die Haut, so enthält die Lymphe des betreffenden Gefässes Morphium, und nach jedem Knochenbruch gibt es flüssige Oeltropfen, nach jedem subcutanen Blutextravasat eine Menge rother Blutkörperchen und nach der Tätowirung Zinnober oder Tuschkörnchen in den Lymphgefässen des Gliedes. Alle diese Dinge werden mindestens bis zur nächsten Lymphdrüse mit verschleppt, hier aber nisten sie in der Regel sich ein, und zwar je nach ihrer Natur, entweder bleibend oder bis sie allmählich zerstört werden. Von derartigen fremden Beimischungen abgesehen, kann die Beschaffenheit der Lymphe begreiflicher Weise nur durch krankhafte Processe der Lymphdrüsen oder der Lymphgefässe alterirt werden.

Unbekannt ist, wie die Lymphe beschaffen ist, welche aus verkästen Drüsen abfliesst, und nicht anders steht es bei allen übrigen krankhaften Processen Seitens der Lymphdrüsen.

Die Erschwerungen und Behinderungen des Lymphstroms haben ein grösseres Interesse, sei es dass dieselben einem Wegfall bewegender Kräfte, sei es dass sie abnormen eingeschalteten Wider-

ständen ihren Ursprung verdanken. Aber giebt es denn überhaupt eine Erschwerung des Lymphstroms durch das erstgenannte Moment? Die Triebkraft, welche jedenfalls das Beste für die Fortbewegung der Lymphe leistet, ist ja mit der Transsudation durch die Gefässwände selbst gegeben, und von einer activen Mitwirkung der Lymphgefässe wissen wir, wie ich vorhin erst andeutete, Nichts; mithin kann auch die sogenannte Lähmung der Lymphgefässe, welche als Ursache für manche Erweiterungen der Lymphräume hie und da angegeben wird, reeller Weise nicht in Betracht kommen. Fraglich kann meines Erachtens lediglich sein, in welcher Weise der Lymphstrom auf den Wegfall der bekannten Hülfskräfte reagirt, von denen die Muskelbewegungen gelegentlich auf ein Minimum reducirt, und die inspiratorische Saugwirkung des Thorax bei sehr flachen Respirationen und vollends bei hochgradigem Emphysen u. dgl. ganz bedeutend verringert sein kann. Nun aber wollen Sie dessen eingedenk sein, dass die Lymphbildung in den Extremitäten bei Fortfall der Muskelbewegungen selber ausserordentlich geringfügig wird, und dass, wenn auch die inspiratorische Saugwirkung des Thorax fortfällt, immer noch die diastolische des Herzens übrig bleibt. Wie wenig es in der That der Thoraxaspiration für den regelmässigen Fortgang des Lymphstroms bedarf, lehrt am anschaulichsten das Verhalten desselben bei einem curaresirten, künstlich respirirenden Hunde; wenn Sie bei einem solchen die Einflussstelle des D. thorac. in die Subclavia bloslegen, so können Sie, selbst wenn die Bauchhöhle eröffnet ist, mithin jede Druckwirkung von Seiten der Bauchmuskeln wegfällt, das continuirliche, nur mit jeder Diastole verstärkte Einfliessen der Lymphe in die Vene durch die dünnen Gefässwände hindurch beobachten. Darnach glaube ich ganz unbedenklich annehmen zu dürfen, dass so lange die Lymphproduction innerhalb der normalen Werthe sich hält, auch der Wegfall der mehrgenannten Hülfskräfte eine nennenswerthe Störung des Lymphstroms nicht herbeizuführen im Stande ist.

In viel höherem Grade muss dagegen die Einschaltung abnormer Widerstände in die Lymphbahn den Lymphstrom beeinträchtigen.

Dergleichen können in den peripheren Lymphgefässen in mannigfachster Gestalt auftreten, und nicht minder kann in den Lymphdrüsen der Strom auf mehr oder weniger starke Hemmnisse stossen. Indess werden Sie gern auf die Anführung einschlägiger Beispiele verzichten, wenn Sie hören, dass sölbst die vollständige Unterbrechung der Lymphbahnen durch eine Ligatur ein so gut wie folgenloser Eingriff ist. Ja, Sie können selbst die Lymphdrüsen in der Kniekehle eines Hundes, resp. die grosse Drüse in welche die Hauptlymphstämme der Vorderextremitäten einmünden, vollständig exstirpiren, ohne dass hinterher krankhafte Erscheinungen an den Pfoten oder Beinen, und ohne dass insbesondere eine Spur von Oedem sich einstellt. Wie das möglich ist, lässt sich unschwer erklären. Der Grund liegt für einmal in der sehr beträchtlichen Zahl von Lymphgefässen, die sich untereinander vollständig ersetzen und für einander eintreten, und fürs Zweite darin, dass auch die Blutcapillaren unter Umständen vicariirend für die Lymphwege functioniren können; wenn also nach Exstirpation der Lymphdrüse zunächst die sämmtlichen in diese eintretenden Gefässe unwegsam gemacht sind, so übernehmen die Blutcapillaren und Venen so lange die Abfuhr auch der Parenchymsäfte, bis sich durch Anastomosen mit den Lymphgefässen der angrenzenden Körpertheile neue lymphatische

Abflusswege hergestellt haben. Selbst bei Verschluss des D. thoracicus beim Menschen durch Tumoren oder eine Narbe oder Thrombose der V. subclavia ist die Entwicklung collateraler Abflussbahnen wiederholt gesehen worden, welche beim Hund so gut wie jedes Mal die Folgen der Ligatur des D. thoracicus an seiner Einmündungsstelle auszugleichen pflegen. Bilden sich derartige Collateralbahnen nicht aus, dann freilich kommt es zu ausgedehnter Anstauung vor Allem des Chylus, demnächst, obwohl immer in viel geringerem Grade, auch der Lymphe im ganzen Körper. Der Ductus selbst diesseits des Hindernisses, dann die Cysterna chyli und die mesenterialen Chylusgefässe dehnen sich zu dicken varicösen Strängen aus, auch die Leber- und Nierenlymphgefässe sind auffällig weit, während eine abnorme Dilatation der peripheren Gefässe nur vereinzelte Male gesehen worden ist. Dass die so stark gedehnten Chylusgefässe gelegentlich bersten, habe ich Ihnen vorhin erst angeführt. Aber auch abgesehen von dem so entstehenden chylösen Ascites, führt die Stenose und gar die Verlegung des D. thoracicus, wenn keine Collateralbahnen zu Hülfe kommen, wohl immer zu Hydrops Ascites und vermuthlich auch Oedem der Unterleibsorgane.

Wenn Hydrops entstehen soll, muss die Transsudation aus dem Blute, d. h. also die Production der Lymphe, über die Norm gesteigert sein. Warum aber hierin der Angelpunkt der ganzen Oedemfrage liegt, dafür giebt es einer sehr triftigen Grund. Denn wenn der Wegfall der lymphatischen Resorptionswege deswegen keine abnorme Anstauung von Parenchym- oder Höhlenflüssigkeit bewirkt, weil die Blutgefässe die Aufsaugung übernehmen, so folgt daraus unmittelbar, dass jede Störung des Resorptionsvermöges der Blutcapillaren viel sicherer zu Oedem führen muss, als die der Lymphgefässe.

Erschwerungen und Behinderungen des Lymphstroms können, das ist das Schlussergebniss dieser Erörterungen, zwar allein kein Oedem herbeiführen, wohl aber ein anderweitig bedingtes wesentlich verstärken.

Die Endothelmembran ist das eigentliche Filter zwischen Blut und umgebendem Gewebe, resp. Hohlraum, sie ist es, welche trotz ihrer unsäglichen Zartheit und Dünne unter normalen Verhältnissen ausreicht, um nicht blos die körperlichen Bestandtheile des Blutes, sondern auch den grössten Theil des gelösten Eiweiss zurückzuhalten.

Wenn wir auch nicht in der Lage sind, die Veränderungen, welche durch die resp. Schädlichkeiten am Endothel hervorgerufen werden, exact zu präcisiren, so kennen wir doch etliche der Functionsstörungen, welche diese Aenderungen ihrerseits mit sich bringen. Eine dieser Störungen betrifft die Durchlässigkeit, die, wie es scheint, durch jede Schädlichkeit eine Steigerung erleidet. Und zwar zuerst die für das gelöste Eiweiss, und demnächst auch die für die corpusculären Elemente des Blutes. In dieser Beziehung giebt es unstreitig eine gradweise Steigerung von jener zu dieser; d. h. in den geringeren Graden der Durchlässigkeitszunahme transsudirt lediglich eine reichlichere Menge einer Eiweisslösung von höherem Procentgehalt, als in der Norm; in den stärkeren Graden dagegen auch die Blutkörperchen.

Es ist nicht unwahrscheinlich, dass die Verarmung des Blutes an Sauerstoffträgern, resp. deren mangelhafte Functionirung, die Permeabilität der Capillarwandungen gerade für rothe Blutkörperchen erhöht (p. 397).

Der sog. Hydrops irritativus, der bei Individuen mit sehr empfindlicher Haut auf geringfügige Reize eintritt, die sonderbaren Fälle von acuter Hautwassersucht nach evidenten Erkältungen, dann die sog. Oedeme ex vacuo, auch die Kniegelenkswassersucht, welche nach sehr langer Ruhehaltung des Kniees in Streckung eintritt, sobald das Gelenk wieder bewegt wird, zweifellos endlich auch die Oedeme, welche bei der acuten Myelitis in zuweilen so erstaunlich kurzer Zeit sich entwickeln.[1]) — Alles dies sind Oedeme wegen gesteigerter Durchlässigkeit der Gefässe, also endzündliche Oedeme. Was allen diesen Oedemen gemeinsam ist, das ist der relativ hohe Eiweissgehalt der Oedemflüssigkeit, sowie der Gehalt derselben an Blutkörperchen, insbesondere farblosen, in Betreff deren so beträchtliche Differenzen möglich sind, dass in manchen dieser Wassersuchten ungemein wenig (Lymph)-Körperchen gefunden werden, in andern dagegen die Zahl derselben nahe an die der fibrinösen Exsudate herankommt.

Von besonderem Interesse ist der Umstand, dass die hydrämische Blutbeschaffenheit ein Moment ist, welches bei längerer Dauer derselben die Permeabilität der Gefässwände erhöht.

Es dürfte wohl gegenwärtig von Niemandem bestritten werden, dass die Vorgänge, welche die Ernährung der Organe und Gewebe vermitteln, in ihren Elementartheilen geschehen. Das aber sind Zellen oder wenigstens Zellenderivate, wie die Muskel- oder Nervenfasern, wie die Fasern und die Intercellularsubstanz des Bindegewebes, und so ist es gerade dieser Theil der Pathologie, wo das cellulare Princip in sein volles Recht tritt.

Wenn wir nach den physiologischen Kenntnissen auf diesem Gebiete fragen, so giebt es eine Reihe ganz ausgezeichneter Arbeiten über den Gesammtstoffwechsel, durch die das gegenseitige Verhältniss der Gesammteinnahmen und Ausgaben des thierischen Organismus unter mannigfach variirenden Bedingungen in grundlegender Weise festgestellt ist.

Sobald wir aber den Gewebestoffwechsel in's Auge fassen, so ist das, was wir vom Wechsel der Materie in den Elementen der einzelnen Organe unter normalen Verhältnissen wissen, dermassen dürftig, dass dieses, doch zweifellos hochwichtige Kapitel der allgemeinen Physiologie in den Lehrbüchern mit ganz wenigen Worten pflegt abgethan zu werden, in denen der Histologie natürlich erst gar nicht berührt wird. Was wir von diesen Processen überhaupt einigermassen kennen, reducirt sich günstigen Falles auf den Anfang und das Ende derselben; d. h. wir vermögen zu beurtheilen, welches Material den Geweben und ihren Zellen zugeführt und dargeboten wird, und kennen auch, wenn schon keineswegs vollständig, das, was man füglich als Ausgaben der Gewebe ihren Einnahmen gegenüber stellen darf. Es wird bekanntlich den Geweben in der Lymphe oder Transsudatflüssigkeit eine theils echte, theils unechte wässerige Lösung von anorganischen und organischen Substanzen zugeführt, während zugleich Sauerstoff zu ihnen aus den Capillaren übertritt. Bestreiten die Gewebe hieraus ihre Einnahme, so geschieht ihre Ausgabe in zweierlei Weise. Für einmal geben sie Kohlensäure und gewisse organische und anorganische Substanzen an das Blut, resp. die sie umspülende Lymphe ab, welche dadurch wieder dem Blute zurückgebracht

1) Lücke, l. c. p. 126.

werden. Für's Zweite aber geben eine Anzahl von Organen auch Bestandtheile anderswohin ab, theils direct nach aussen, aus dem Körper hinaus, wie die verhornten Zellen der Epidermis und die oberflächlichsten Zellenlagen der geschichteten Epithelhäute, wie den Hauttalg und Schweiss, die Milch, auch den Schleim diverser Schleimhäute, theils in besondere präformirte Kanäle und Behälter, so alle drüsigen Secretionen im Innern des Körpers, von denen einige schliesslich auch nach aussen kommen, wie der Harn, der Samen, der mit dem Fäces entleerte Theil der Galle und der Darmsecrete, andere aber wieder in die Säftemasse des Körpers zurückkehren, wie der Speichel, Magensaft etc., soweit dieselben resorbirt werden.

Die Processe aber, welche zwischen Einnahme und Ausgabe der Organe und Gewebe liegen, sind zum bei Weitem grössten Theil noch durchaus unbekannt.

Hoppe[1]) hat kürzlich wieder darauf hingewiesen, dass die Annahme einer Zuführung des Materials in die Elemente durch Diffusion für die Kohlenhydrate mindestens nicht wahrscheinlich, für Albuminstoffe, Fette, Lecithin u. s. w. sogar völlig unstatthaft ist, da diese Stoffe in wässerigen Lösungen gar nicht diffusionsfähig sind. Es muss deshalb die Aufnahme des in der Lymphe dargebotenen Materials ganz wesentlich in anderer Weise geschehen, in Betreff deren wir einstweilen noch völlig auf Hypothesen angewiesen sind. Aber auch die weiteren innerhalb der Gewebselemente ablaufenden Vorgänge sind nicht viel besser aufgeklärt. Sehr weit verbreitet in den Zellen der verschiedensten Organe ist das Vermögen, fermentative Processe einzuleiten, und durch sie hochcomplicirte Substanzen, besonders eiweissartige Körper, zu spalten; und des Weiteren besitzen dieselben Zellen die Fähigkeit, die Spaltungsproducte mittelst des zutretenden Sauerstoffs zu oxydiren. Oxydationen spielen unzweifelhaft im Stoffwechsel der Gewebe eine sehr grosse Rolle, und es ist sogar die durchgehende Regel, dass einfachere Verbindungen von den Organen abgegeben werden, als sie aufnehmen. Aber die Details dieser Oxydationsprocesse, die Zwischenstufen zwischen Anfang und Ende sind uns noch fast überall verschlossen, und über die etwaigen synthetischen Vorgänge, die möglicher Weise gerade bei der Erneuerung der Gewebe von grosser Bedeutung sein können, sind wir ebensowenig unterrichtet.[2])"

1) Goltz, Pflüg. A. IX. p. 552.
2) Anaërobiose und Reductionsprocesse, Aërobiose und Oxydationsprocesse werden auseinander gehalten werden müssen, wenn man zu einem Verständniss des Gewebe-Stoffwechsels gelangen will.

4. Laënnec's, Villemin's und Cohnheim's Anschauungen über die Contagiosität der Phthisis.

Im 7. Abschnitt des ersten Kapitels (S. 20 ff.) habe ich gezeigt, dass Laënnec überzeugende Beweise geliefert hat für die Infektiosität tuberkulöser Neubildungen innerhalb eines phthisischen Individuums, derart, dass von einem tuberkulösen Krankheitsheerde aus metastasirende tuberkulöse Erkrankungen verschiedener Gewebssysteme und verschiedener Organe ausgelöst werden. Wir haben auch gesehen, dass Laënnec die Contagiosität tuberkulöser Krankheitsprodukte, mit tuberkelbildendem Erfolg von einem Individuum auf ein anderes, am eigenen Leibe erfahren hat. Dagegen verhielt er sich sehr skeptisch gegenüber der Annahme, dass ohne das Vorhandensein einer phthisischen Prädisposition, welche von der endogenen oder autochthonen Constitution abhängig ist, die Uebertragung tuberkulöser Krankheitsprodukte bei einem Menschen Lungenschwindsucht erzeugen kann.

Laënnec spricht sich über die nach seiner Meinung hereditäre phthisische Prädisposition folgendermassen aus:

„Wenn die Contagiosität der Tuberkulose sehr zweifelhaft ist, so verhält es sich doch nicht eben so mit der familiären Prädisposition. Eine leider nur zu gewöhnliche Erfahrung beweist allen Praktikern, dass die Abkömmlinge der Phthisiker von dieser Krankheit häufiger befallen werden, als andere Menschen. Doch giebt es glücklicherweise in dieser Hinsicht zahlreiche Ausnahmen: man sieht ziemlich oft Phthisiker-Familien, in denen blos ein oder zwei Kinder phthisisch werden. Anderseits sieht man zuweilen zahlreiche Familienmitglieder von der Lungenschwindsucht weggerafft werden, deren Eltern niemals an dieser Krankheit gelitten hatten. Ich habe eine Familie gekannt, wo der Vater und die Mutter über achtzig Jahr alt geworden und an akuten Krankheiten gestorben waren, nachdem sie nach und nach vierzehn kräftige Kinder, deren Constitution keine Disposition zur Phthisis verrieth, zwischen dem Alter von 15 und 35 Jahren an der Lungenschwindsucht hatten hinsterben sehen. Ein fünfzehntes schwächlich und zart geborenes Kind, welches alle Merkmale der Constitution, an der man gewöhnlich die Prädisposition zur Lungenschwindsucht erkennt, an sich trug, hat dagegen mehrere Anfälle von Hämoptoë gehabt und war stark tuberkulose-verdächtig, und doch ist es das einzige, welches übrig geblieben ist und jetzt ungefähr 48 Jahre zählt.

Die Alten, und insbesondere Aretäus, haben sorgfältig die Phthisiker-Constitution beschrieben, die man an der ausserordentlichen Weisse der Haut, an der lebhaften Röthe der Wangengegenden, an der Engigkeit der Brust, weshalb die Schulterblätter flügelförmig abstehen, an der Schlankheit der Gliedmassen und des Stammes erkennt, obschon manche Schwindsuchtscandidaten einen gewissen Grad von lymphatischer Körperfülle und Fettsucht besitzen. Aretäus legt diese Constitution mehr den

Hämoptoikern als den Phthisikern bei, und es ist diese Bemerkung jenes vortrefflichen Arztes würdig; denn es ist ausgemacht, dass die Phthisiker mit erstgenannter Constitution diejenigen sind, welche im Verlaufe ihrer Krankheit die gefährlichsten und häufigsten Hämoptysen erleiden; allein es ist ebenfalls gewiss, dass die so constituirten Menschen nur einen Theil der Phthisiker ausmachen, und dass diese fürchterliche Krankheit häufig die kräftigsten und am besten constituirten Menschen hinwegrafft."

Dass die Phthisis, wenn sie als eine reine Contagionskrankheit aufzufassen sein sollte, unter den von Natur gegebenen Infektionsbedingungen in der Regel eine Inhalationskrankheit sein müsse, war für alle älteren Forscher noch bis in die letzten Jahrzehnte hinein so selbstverständlich, dass sie über andere Möglichkeiten eines primären Virus-Imports nur selten nachgedacht haben.

Expressis verbis discutirt Cohnheim diese Frage, wenn er speciell inbezug auf die tuberkulöse Lnngenschwindsucht sagt (Vorlesungen über allgemeine Pathologie. 1880 S. 221 ff.):

„Ist auch für die echte Tuberkulose der Lungen und die specifische Lungenphthise die Ursache in Substanzen zu suchen, welche mit der Athmungsluft in die Bronchien und die Alveolen und von hier in das Lungengewebe gelangt sind? Natürlich nicht etwa Blut. Für uns, die wir den Tuberkel unter die Infectionsgeschwülste gestellt und damit ausgesprochen haben, dass er einem specifischen Virus seinen Ursprung verdanke, bedarf es selbstredend keines besonderen Beweises, dass in die Bronchien und von da in die Alveolen ergossenes Blut daran absolut unschuldig sein muss. Dass manche spätere Phthisiker von einer Hämoptoe zu einer Zeit befallen werden, wo auch die sorgfältigste physikalische Untersuchung noch keine Zeichen einer Lungenerkrankung aufzudecken vermochte, dass also öfters eine Hämoptoe der ausgesprochenen Lungenphthise vorausgeht, wer möchte das bestreiten? aber aus diesem Umstand nun schliessen zu wollen, dass die Lungenhämorrhagie den Anstoss zur Ausbildung der Phthise gegeben, kann im Grunde nur Jemandem beifallen, dem die Experimentalpathologie ein völlig verschlossenes Gebiet geblieben ist. Denn das erste Kaninchen, in dessen Trachea er eine Quantität frischen Blutes eingespritzt oder aus einer angeschnittenen Arterie des Thieres hätte einlaufen lassen, würde ihn darüber belehrt haben, dass das Blut zunächst mittelst der sofort sich einstellenden dyspnoischen Inspirationen in die Alveolen aspirirt und von da, genau wie die Kohletheilchen, sehr bald in die Lymphbahnen der Lunge und die Bronchialdrüsen transportirt wird; für diese Theile aber sind die Blutkörperchen und vollends das Plasma die denkbar indifferenteste Substanz, die in Kurzem, in der Regel selbst ohne Pigmentspuren zu hinterlassen, verschwindet. Darüber discutiren wir nicht, dass es ein specifisches, corpusculäres Virus sein muss, auf dem die Tuberkulose beruht, sondern nur das ist fraglich, ob dies Virus mit der Athmungsluft in den Körper gelangt oder ob es auf irgend einem andern Wege, etwa von einer Verletzung oder vom Darm aus, aufgenommen wird. Möglich ist Beides, und da wir bislang mit den morphologischen oder chemischen Eigenschaften des Tuberkelvirus nicht hinreichend vertraut sind, um dasselbe positiv diagnosticiren zu können, so ist eine sichere Entscheidung jener Frage z. Z. unmöglich. Erwägen wir indessen die Wahrscheinlichkeiten des einen oder anderen Infectionsmodus, so kann man sich meines Erachtens nicht gegen die Tragweite des von allen Beobachtern aller Orten constatirten Erfahrungssatzes verschliessen, dass kein Organ in gleicher Häufigkeit und Intensität von der

Tuberkulose befallen wird, wie die Lungen. Ausserordentlich häufig sind die Lungen mitsammt den Bronchialdrüsen und den Pleuren die einzige Lokalität, in der die Tuberkulose sich etablirt, und in zahllosen andern Fällen lehrt sowohl die Krankengeschichte, als auch der Leichenbefund, dass die Erkrankung der Lungen der aller übrigen Organe voraufgegangen ist. Dabei kann, was Sie wohl berücksichtigen wollen, nicht davon die Rede sein, dass der Respirationsapparat etwa einen besonders günstigen Boden für Ansiedelung und Entwickelung der tuberkulösen Processe bilde; denn sowohl die Impftuberkulose, als auch die Erfahrung des Krankenbetts und Leichentisches zeigen in der unzweideutigsten Weise, dass nicht blos fast kein Organ gegen die Tuberkulose immun ist, sondern dass im Gegentheil die Mehrzahl aller Organe des Körpers, Darmkanal wie Nieren, Genitalien wie Leber, Milz, Knochenmark, Centralnervensystem etc, dass, sage ich, alle diese Apparate für die Tuberkulose in beinahe gleichem Grade empfänglich sind. Wenn aber trotz dieser gleichen Empfänglichkeit die Athmungsorgane so ungemein bevorzugt werden, weist das nicht unverkennbar darauf hin, dass gerade sie von dem Virus gewöhnlich zuerst getroffen werden oder mit andern Worten, dass sie die gewöhnliche Eingangspforte für das tuberkulöse Virus bilden? In dieser Auffassung bestärkt mich ferner ganz besonders der Umstand, dass gerade die bronchialen und trachealen Lymphdrüsen so ungemein häufig und früh von der Tuberkulose ergriffen werden, der Art, dass man sogar nicht selten eine vorgeschrittene und weitgediehene Verkäsung der genannten Drüsen trifft, während der Process in den Lungen sich erst auf die Eruption sparsamer Knötchen oder geringfügige käsige Infiltrate beschränkt. Diese Thatsache aber wird Sie sofort daran erinnern, wie sicher und besonders wie rasch auch die eingeathmeten Kohletheilchen den Weg zu den Bronchialdrüsen finden, und Sie werden nun wohl die Berechtigung der soeben ausgesprochenen Annahme anerkennen, dass das Tuberkelvirus in der Regel von den Lungen aus in den menschlichen Organismus aufgenommen wird.[1]) Wohlverstanden, nicht ausschliesslich auf diesem Wege; vielmehr unterliegt es keinem Zweifel, dass auch der Darmkanal die Eingangspforte bilden kann, und die Untersuchung der einzelnen Fälle dürfte wohl noch andere Infectionswege aufdecken. Für die grosse Mehrzahl aller Fälle aber glaube ich es unbedenklich statuiren zu dürfen, dass das tuberkulöse Virus durch den Respirationsapparat in den Körper tritt, d. h. dass es eingeathmet wird. Ist aber diese Aufstellung richtig, so ergiebt sich, dass nicht bloss die früher besprochenen indurativen und peribronchitischen Processe der Lungen, sondern auch die echte und unbestrittene Lungentuberkulose wenigstens sehr häufig eine Inhalationskrankheit ist. Aus früheren Erörterungen wissen Sie, weshalb ich einen principiellen Unterschied zwischen Tuberkulose und Scrofulose, zwischen der tuberkulösen Knötchenbildung und der käsigen Infiltration nicht anzuerkennen vermag, und ich brauche deshalb nicht erst hervorzuheben, dass ich unter dem Namen der echten Lungentuberkulose ebensogut die Tuberkel der Luftwege, des Lungengewebes und der Pleuren, als die käsige Hepatisation und die Verkäsung der betreffenden Lymphdrüsen begreife, selbstverständlich mit allen sich daraus

1) Cfr. dazu meine Kritik S. 46, wo darauf aufmerksam gemacht wird, dass Cohnheim irrthümlicher Weise den Import von corpuskulären Elementen in die Bronchialdrüsen ausschliesslich vom Lungengewebe aus erfolgen lässt.

entwickelnden Folgezuständen, insbesondere also den tuberkulösen Kehlkopfs-, Tracheal- und Bronchialgeschwüren und den ulcerativen Lungencavernen; mithin jene Krankheit, welche sich gewöhnlich schon früh durch das begleitende Fieber als Allgemeinleiden zu dokumentiren pflegt, und für die wegen der in ihrem Gefolge fast constant sich einstellenden allgemeinen Abmagerung und des Kräfteverfalls der Ausdruck „Phthise" nur zu berechtigt ist. Auch diese echte Phthise, so meine ich, ist in der Regel eine Inhalationskrankheit; aber sie entsteht nicht durch Einathmung von beliebigem atmosphärischem Staub, sondern ausschliesslich eines bestimmten, gegenwärtig noch nicht genau gekannten, sicher aber corpusculären, specifischen Virus. Ueber die Lebensgeschichte dieses Virus und folgedessen auch über die näheren Bedingungen seiner Entwickelung und Verbreitung wissen wir bislang Nichts, und nur soviel steht fest, dass es ein wenigstens in den von Europäern bewohnten Gegenden ausserordentlich verbreitetes ist. Vielleicht nicht viel weniger verbreitet, als die diversen anderen Bestandtheile des Staubes, mit denen es ja auch gewöhnlich zusammen eingeathmet wird. Eben in diesem gemeinsamen Vorkommen und dieser gemeinsamen Einathmung ist ja der Grund zu suchen, weshalb man so selten phthisische Lungen trifft, in denen nicht auch anthrakotische oder indurative und peribronchitische Processe Platz gegriffen haben; und wenn umgekehrt glücklicher Weise nicht Jeder, der Spitzenindurationen oder interstitielle und cirrhotische Verdichtungen in seinen Lungen hat, auch phthisisch wird, so wollen Sie nicht vergessen, dass zwar die mechanischen, resp. chemischen Wirkungen irgend welcher in die Lungen gerathenen Fremdkörper unweigerlich jedesmal sich einstellen, dass dagegen ein corpusculäres Virus durchaus nicht in jedem Organismus gedeiht und zur Weiterentwicklung gelangt."

Das Alles klingt auf den ersten Blick sehr überzeugend. Ich habe aber schon (S. 44 ff.) Manches angeführt, was gegen die Auffassung der Lungenschwindsucht als einer primären Inspirationskrankheit spricht. Bevor ich an dieser Stelle noch näher die Frage, ob die Lungenschwindsucht in der Regel auf primäre Heerderkrankungen im Lungengewebe zurückzuführen ist, historisch beleuchte, will ich zunächst noch einige Worte sagen, wie man a priori das Hineingelangen des Tuberkulosevirus in die menschlichen Lungen sich vorstellen kann.

Ich unterscheide mit Laënnec den Import von exogenem und endogenem Tuberkulosevirus in das Lungengewebe. In letztem Grunde sind ja die das Tuberkulosevirus repräsentirenden Tuberkelbacillen immer ein exogenes und dem menschlichen Organismus heterogenes Produkt. Wenn man aber a priori die Importfrage diskutirt, dann muss auch Rücksicht genommen werden auf die Fälle, in welchen das neugeborene Individuum den Schwindsuchtskeim schon in sich trägt durch hereditäre Uebertragung, und weiterhin muss dann Rücksicht genommen werden auf die Fälle, in welchen das Tuberkulosevirus zwar erst im Individualleben in den menschlichen Organismus eingeschleppt wird, aber nicht zuerst in das Lungengewebe, sondern in die lymphatischen Receptorenapparate der intestinalen Schleimhäute, in die subkutan gelegenen Lymphwege u. s. w., und in welchen von tuberkulösen Lymphdrüsen

und von anderen Organen aus das Virus dann auf dem Lymphwege, auf dem Blutwege oder per contiguitatem in das Lungengewebe hineingelangt.

Ohne mich hier bei Quantitätsfragen aufzuhalten, will ich bloss im Allgemeinen unterscheiden zwischen den Haupteintrittspforten für das exogene Tuberkulosevirus, nämlich zwischen dem bucconasalpermucösen und dem percutanen Import.

Bei dieser Eintheilung sieht mein Schema für die Infektionswege folgendermassen aus:

I. Bucco-nasaler Import mit		II. Percutaner Import mit	
1. primär buccalem	Infektions-erfolg.	1. primär cutanem	Infektions-erfolg.
2. „ nasalem		2. „ subcutanem	
3. „ pharyngealem		3. „ parenchymatösen	
4. „ laryngealem		4. „ vasculärem	
5. „ vasculärem			
a) lymphogenem			
b) hämatogenem			

Der bucco-nasale Tb.-Import kann verwirklicht werden durch Inhalation von Tuberkulosevirus, welches in der Athmungsluft suspendirt ist (aërogene Infektion), oder durch flüssige und feste Ingesta, welche mit Tuberkulosevirus inficirt sind (alimentäre Infektion), oder auch durch die Uebertragung von Tuberkulosevirus mit den Fingern, Saugpfropfen u. s. w. (Contakt-Infektion).

Es wird häufig vergessen, dass die aërogene Tb.-Infektion, wenn sie auf bucco-nasalem Wege vor sich geht, nicht bloss pulmonale, sondern auch intestinale Inhalationstuberkulose machen kann, dass die aërogene Tb.-Infektion den Nasenrachenraum gar nicht zu überschreiten braucht, und dass sie auch dann, wenn sie eine Generalisirung der tuberkulösen Erkrankung zur Folge hat, nicht notwendig den pulmonalen oder intestinalen Weg einschlagen muss, sondern alsbald auf die Lymphgefässe und Blutgefässe übergreift, um dann hinterher mit der Lymphflüssigkeit, auf dem Umwege über das Herz, nach den Lungen transportirt zu werden, oder um zunächst einen verkäsenden Tuberkuloseprocess in einer oder mehreren Lymphdrüsen hervorzurufen, welcher dann die Blutgefässwandungen und von den Mediastinaldrüsen aus, die Lungenspitzen in Mitleidenschaft zieht.

Villemin hat ebenso wie Cohnheim die Lungenphthisis für eine Inhalationskrankheit gehalten. Er hielt sie auch für eine Inspirationskrankheit; und Villemin hat trotzdem sehr skeptisch sich ausgesprochen inbezug auf die Annahme primärer Heerderkrankungen in den Lungen.

Wie das zu verstehen ist, will ich an ein paar Villemin'schen Beispielen erläutern. Es ist bekannt, dass der Pferderotz eine Infektionskrankheit ist. Wir kennen das Rotzvirus sehr genau und können damit im Experiment bei Pferden und bei anderen Thieren die Rotzkrankheit mit voller Sicherheit hervorrufen. Wir wissen insbesondere auch, dass man durch Impfinstrumente das Rotzvirus auf Pferde und Menschen von kleinsten Hautwunden aus mit absolut tödtlichem Erfolg übertragen kann. Ebenso ist es keinem Zweifel unterworfen, dass durch Verfütterung des Virus die Krankheit bei Pferden erzeugt werden kann.

Wegen der von altersher bekannten Vorliebe der Rotzinfektionen, sich an der Nasenschleimhaut in Gestalt von offenem Rotz zu manifestiren, das Virus von hier aus nach aussen gelangen zu lassen und mit dem bei Niesakten erzeugten heftigen Exspirationsstrom die Luft in der Nähe rotzkranker Pferde zu inficieren, kam der berühmte Veterinärprofessor Leblanc auf den Gedanken, den experimentellen Beweis dafür

zu liefern, dass der Pferderotz eine pulmonale Inhalationskrankheit ist. Zu seinem grossen Erstaunen aber erwies sich die Annahme als irrig, dass der Rotz unter natürlichen Lebensbedingungen als eine contagiös-inspiratorische Lungeninfection aufzufassen sei. Das Experiment von Leblanc scheint auf Villemin einen so grossen Eindruck gemacht zu haben, dass er die für ihn, der ja als erster die Existenz des Tuberkulosevirus im Sputum hustender Phthisiker entdeckt hat, so naheliegende Hypothese einer Phthisiogenese durch Inhalation von verstäubtem Phthisiker-Sputum kaum mehr in den Bereich seiner Ueberlegungen hineinbezogen hat. Die Beschreibung des Leblanc'schen Experimentes entnehme ich dem Villemin'schen Buche 1868 „Etudes sur la Tuberculose", wo es (S. 623 und 624) ins Deutsche übersetzt heisst:

„Ein lehrreiches Experiment möchte ich anführen, welches Leblanc inbezug auf die Rotzkrankheit angestellt hat. Er brachte den Kopf eines rotzkranken Pferdes zusammen mit dem eines gesunden in einen Sack und zwang das letztere während einer Zeit von 8 Stunden die Exhalationen des kranken einzuathmen. Er wiederholte dieses Experiment mit noch 7 anderen Pferden. Keines dieser Thiere bekam Rotz. Aber man bringe ein rotzkrankes Pferd in einem geschlossenen Stall zusammen mit gesunden Pferden, und nach genügend langer Zeit wird zweifellos die Rotzkrankheit auf diese übertragen sein. Sieht das nicht aus, als ob in einem geschlossenen warmen Raume das Virus mit der Zeit eine grössere Infectionsenergie bekommt?

Gegenwärtig wird bezüglich der Cholera eine epidemiologische Thatsache viel erörtert, welche lebhaft erinnert an Leblanc's Rotzversuch. Die Dejektionen cholerakranker Individuen sollen erst mehrere Tage auf der Höhe ihrer krankmachenden Wirkung anlangen!"

Villemin spricht sich mit grösserer Entschiedenheit, wie Laënnec für die Contagiosität der menschlichen Tuberkulose aus, wenn er sagt:

„Es giebt keine ungünstigere Betrachtungsweise für das Studium der Verbreitung einer Krankheit, wie diejenige, welche ausgeht von Endemien in grossen Städten. Die tägliche Berührung, welche unter den einzelnen Individuen einer grossen Stadt nicht zu vermeiden ist, macht es oft ganz unmöglich, die Infectionsquelle zu entdecken. An vielen Stellen gleichzeitig treten Krankheitsfälle auf und scheinen dann zufällig und zusammenhanglos zu sein.

Namentlich die Hospitalpraxis macht die Aufdeckung der ätiologischen Verknüpfung unentwirrbar. Man weiss, dass nirgends besser die Uebertragbarkeit des Abdominaltyphus zu Tage tritt als in kleinen Dörfern, in welchen von Familie zu Familie die Spuren des erst eingeschleppten Falles verfolgt werden können. So hat man denn behauptet, der Typhus sei contagiös auf dem Lande, aber nicht in grösseren Städten, vor allem nicht in Paris. Da ist es nun sehr bemerkenswerth, dass die Landärzte steif und fest auch an die Contagiosität der Phthisis glauben. Ihre Beobachtungen und Urtheile bleiben aber unbeachtet, denn das Schwergewicht wissenschaftlicher Forschung ist gelegen in den grossen Städten, besonders in unserer Hauptstadt."

Villemin zweifelt nicht im mindesten an der exogenen Keimübertragung. Wenn es aber darauf ankommt, etwas Bestimmtes darüber zu sagen, wie sich der Kontakt zwischen Mensch und Virus ohne will-

kürliches Zuthun vollzieht, falls danach die Schwindsucht entsteht, dann gelangt er ebenso wie Laënnec zu einem „non liquet.“ Im Folgenden will ich das, was er zusammenfassend darüber sagt, im Urtext citiren (l. c. S. 620 ff.):

„Il n'y a ni débilitation, ni fatigue, ni misère, ni froid, ni chaud, etc., qui puissent la tuberculose faire éclore dans l'organisme. Pour naître, il lui faut un germe qui ne peut lui venir que du dehors, et son inoculabilité démontre que ce germe se multiplie et se perpétue dans les milieux organiques de l'homme et de certains animaux.

Nous avons examiné dans la onzième Étude les conditions dans lesquelles apparaît surtout la tuberculose. Les plus efficaces sont l'agglomeration et le confinement, circonstances favorables à toutes espèces de maladies zymotiques aussi bien qu'à la phthisie, circonstances qui favorisent au plus haut degré la transmission des germes des individus malades aux individus sains. On a invoqué depuis longtemps un certain nombre de faits en faveur de la transmission directe de la phthisie à la façon des maladies contagieuses; mais, comme cela est arrivé pour la morve, on a génér alement repoussé ce mode étiologique. On s'est principalement appuyé sur ce raisonnement que si la phthisie était contagieuse, presque tout le monde finirait par succomber à cette maladie, tandis qu'on voyait des individus fort nombreux être en contact journalier avec les tuberculeux, ne pas la contracter. A cela il n'y a qu'une chose à répondre, c'est que ce fait se reproduit identiquement le même à propos de toutes sortes d'affections contagieuses. Si ce raisonnement était juste, il y a longtemps que l'espèce humaine aurait disparu du globe; la première peste en aurait eu bien vite fini.“

Villemin scheint durch das Leblanc'sche Rotzexperiment gewarnt worden zu sein vor dem Trugschluss: „Hier ist eine infektiöse Lungenkrankheit bei einem Individuum; der nächste Weg zu ihrer exogenen Erzeugung ist das Hineingelangen des Virus mit dem inspiratorischen Luftstrom in die Lungen; dass die Athmungsluft in nächster Nähe eines hustenden Phthisikers das Virus enthält, ist zum mindesten äusserst wahrscheinlich; ergo beginnt die Lungenschwindsucht mit einer tuberkulösen Primär-Infektion des Lungengewebes, und die ersten tuberkulösen Heerde sind stets in der Lunge zu suchen.“

Ich selbst bin durch andere epidemiologische Erfahrungen stutzig geworden.

Ich will nicht davon reden, dass man ganz allgemein in der Kindheit der epidemiologischen Studien die Neigung vorfindet, jede exogene Infektionskrankheit auf einen primären Contakt des infragestehenden Virus mit dem Respirationsapparat zurückzuführen. Noch in der Pettenkofer'schen Aetiologie der Infektionskrankheiten spielt stillschweigend oder ausgesprochenermassen die Inspirations-Theorie immer die Hauptrolle. Das was man früher miasmatisches Virus nannte, insbesondere das aus dem Boden aufsteigende, war vollkommen zugeschnitten auf die Inhalationstheorie mit der weiteren Voraussetzung, dass entweder das Miasma vom Blute aus (perspiratorisch) oder auf den Athmungswegen (inspiratorisch) vom Lungenparenchym aus in die Säftemasse eindringe. Cohnheim sagt sogar noch im Jahre 1877:

„Wer von der parasitären Natur der verschiedenen Virusarten überzeugt ist, für den muss die Annahme etwas ungemein Bestechendes

haben, dass das Virus der in den Respirationsorganen lokalisirten Infectionskrankheiten eingeathmet wird. Doch liegt meines Erachtens kein principieller Grund vor, diese Annahme auf die in den Athmungsorganen lokalisirten Krankheiten zu beschränken. Nachdem darüber längst kein Zweifel mehr existirt, dass corpusculäre Dinge von den Alveolen aus in die Lymphbahnen der Lungen und damit in die Säfte des Körpers gelangen können, halte ich es für sehr wohl denkbar, dass auch das Virus der Malariakrankheiten, der Recurrens, des Typhus exanthematicus u. a. m. auf eben diesem Wege vom Organismus aufgenommen wird." [1])

Die fortschreitende Forschung hat jedoch eine Infektionskrankheit nach der anderen aus dem inspiratorischen Luftgebäude herausgelöst und ihre andersartige Entstehung, sei es auf permucösem, sei es auf percutanem Wege, bewiesen. Selbst die exquisiteste Inhalationskrankheit unserer Altvorderen, die Malaria, hat diesem Schicksal nicht entgehen können. Sie hat sich die Metamorphose in eine der typischsten Wundinfektionen gefallen lassen müssen!

Solche Betrachtungen und Analogie-Schlüsse dürfen selbstverständlich aber nur einen heuristischen Wert haben, und ich hätte es nicht gewagt, den mit Leichtigkeit vorauszusehenden Sturm der Entrüstung auf mich zu lenken durch die ketzerische Behauptung, dass noch nie und nirgends der Beweis geliefert ist für die epidemiologische Lungentuberkuloseentstehung beim Menschen durch eine primärbronchiale oder alveoläre Infektion, wenn nicht meine Experimente und epizootischen Beobachtungen über die Entstehung der Rindertuberkulose mir die Fadenscheinigkeit aller Argumente zugunsten der Lehre von der Perlsucht-Genese auf inspiratorischem Wege unzweideutig dargethan hätte. Wer darüber sich näher unterrichten will, den verweise ich auf das 8. Heft meiner „Beiträge," wo ich die ans Unglaubliche streifende Begriffsverwechselung bei der experimentellen Analyse intestinal und pulmonal bedingter Tuberkulose-Erkrankung an dem Beispiel des bekannten Berliner Veterinärprofessors Schütz nachgewiesen habe.

Mir scheint, dass mehr und mehr jetzt auch für den Menschen das Dogma von der inspiratorischen Phthisiogenese in's Wanken geräth, und dass man die von Laënnec und Villemin offen gelassene Frage des zu menschlicher Lungentuberkulose und Phthisis führenden Infektions- und Contagions-Modus als noch ungelöstes phthisiogenetisches Problem gelten lässt.

1) Man wird nicht leugnen können, dass diese Irrlehre Cohnheim's von der inspiratorischen Entstehungsweise der hier genannten Krankheiten, auch den Werth der oben citirten Argumente Cohnheim's zu Gunsten der inspiratorischen Lungenschwindsucht-Entstehung stark abschwächt.

5. Über die Beziehungen von arteriellen Gefässen zur Tuberkulose.

Koch hat in seiner „Aetiologie der Tuberkulose“ aufmerksam gemacht auf die erklärungsbedürftige Thatsache der Prädilektion bestimmter Organe für die Tuberkelbildung, indem er (l. c. S. 83) sagt: „Die Tuberkelbacillen können unter besonderen Verhältnissen auch in den Blutstrom gelangen. Dies geschieht, wenn, wie Ponfick gezeigt hat, die Tuberkulose auf den Ductus thoracicus übergreift und das Innere desselben erreicht; es werden dann die Tuberkelbacillen direkt vom Lymphstrom in die Blutbahn geführt. Eine zweite und zwar die häufigste Veranlassung zum Eindringen der Tuberkelbacillen ins Blut hat Weigert entdeckt; es ist dies die Bildung von Tuberkelknoten in der Wand von Venen und das Durchbrechen der im Zerfall begriffenen Knoten in das Lumen des Gefässes. Auf eine dritte Möglichkeit ist in dem S. 26 beschriebenen Fall (cfr. S 66 meines Buches) hingewiesen, in welchem die Bacillen direkt in das Lumen einer Arterie hineinwucherten. In allen diesen Fällen werden die Bacillen vom Blutstrom schnell fortgespült, in den verschiedensten Organen des Körpers zerstreut und abgelagert. Wenn sehr viele Bacillen mit einem Male ins Blut gerathen, dann sind die Verhältnisse genau dieselben, wie bei dem Experiment am Kaninchen, welchem Tuberkelbacillen aus der Reincultur in erheblicher Menge in die Ohrvenen injicirt werden. Es entstehen sowohl bei dem künstlichen als wie bei dem natürlichen Experiment in gleicher Weise Tuberkelknötchen in grosser Anzahl und zwar vorzugsweise in der Lunge, Milz und Leber. Weshalb gerade diese Organe so bevorzugt sind, bedarf noch der Aufklärung. Durch die Entdeckungen von Ponfick und Weigert ist der Zusammenhang zwischen den lokalisirten tuberkulösen Processen und der acuten Miliartuberkulose, welcher früher so räthselhaft schien und von Vielen deswegen als unmöglich bezeichnet wurde, mit unumstösslicher Gewissheit klargelegt. Dieses Beispiel der Vielgestaltigkeit einer Krankheit mahnt dringend, nicht ohne zwingende Gründe pathologische Processe und insbesondere Infectionskrankheiten, lediglich vom anatomischen Standpunkte aufzufassen, sondern in erster Linie die ätiologischen Verhältnisse als massgebend anzusehen.

Nicht immer dringen auf einmal grössere Mengen von Tuberkelbacillen in die Blutbahnen. Es kann auch vorkommen, dass nur verhältnissmässig wenige Bacillen vom Blutstrom fortgerissen werden. Dann entstehen auch dem entsprechend weniger zahlreiche Tuberkelherde, welche aber, weil in diesem Falle das Leben länger erhalten bleibt, grössere Dimensionen erreichen, als wenn durch eine massenhafte Eruption von Tuberkelknötchen ein schneller Tod herbeigeführt wird. Auch hierin verhält sich die auf natürlichem Wege vor sich gehende Infection vollkommen so, wie die künstlich erzeugte. Mitunter treten nur sehr wenige Bacillen ins Blut über und es bilden sich nur vereinzelte Tuberkel, welche aber im Laufe der Zeit zu erheblichen Dimensionen heranwachsen. Dieser Vorgang, welcher sich schubweise wiederholen kann, ist von

Weigert sehr treffend als chronische Miliartuberkulose bezeichnet, im Gegensatz zur acuten, welche wegen der von vornherein massenhaft entstehenden Tuberkel schnell tödtlich verläuft."

Bei genügender Würdigung der Studien Aufrecht's über die Bedeutung der Cohnheim'schen Endarterien für die vasogene Tuberkulose wird man finden, dass jetzt die Prädilektion der von Koch genannten Organe für die Entstehung von Miliartuberkulose kaum noch problematisch ist.

Über das Einbrechen eines tuberkulösen Heerdes in und durch die Wand von arteriellen Gefässen habe ich bei Lebert (1844) eine Notiz gefunden unter der Überschrift „Tuberkeln in der Wand einer Arterie." Diese Notiz lautet wörtlich:

„Ein einziges Mal habe ich in der Wand einer kleinen Arterie Tuberkelstoff abgelagert gefunden. Es war dies in der Leiche eines zweijährigen Kindes, welches in den Bronchialganglien, im Peritoneum, in den Därmen und in den Gehirnhäuten viele Tuberkeln zeigte. Eine kleine Arterie in einer der Gehirn-Kommissuren zeigte bei sehr sorgfältiger Zergliederung und mikroskopischer Untersuchung zwischen den Arterienwandungen zwei kleine, flache, einen Millimeter grosse Tuberkeln, und drei noch kleinere fleckartige Ablagerungen von $^1/_4$ bis $^1/_8$ Millimeter. Rings um dies Gefäss existiren viele Tuberkelgranulationen und in eine derselben hinein konnte ich ein Gefäss verfolgen.

Dieser Fall, der einzige, so viel ich weiss, der Art in der Wissenschaft bekannte, ist interessant und zeigt, dass tuberkulöser Stoff sich unmittelbar im Circulationssystem absondern kann, ohne vorher durch die Gefässwandungen in die Gewebe der Organe durchzuschwitzen.[1]) Freilich findet man gewöhnlich Tuberkelkörperchen[2]) weder im Blut, noch in den Gefässwandungen, und es ist sogar im Allgemeinen nöthig, dass die pathischen Stoffe, um durch die Gefässwandungen durchschwitzen zu können, und so sich zu bilden, vorher im Blute aufgelöst enthalten waren, und dass die pathologischen Zellen sich erst nach dem Austritte aus dem Blute niederschlagen. Jedoch findet man hiervon Ausnahmen, deren wir einige hier anführen wollen."

Ungefähr 40 Jahre später hat R. Koch einen Fall von Arterien-Tuberkulose beschrieben mit folgenden Worten (Ätiologie der Tuberkulose S. 26):

„Ein kräftiger Mann von ca. 30 Jahren starb nach einer Krankheit, welche unter typhösen Symptomen verlief und nicht länger als drei Wochen gedauert hatte. Bei der Sektion fanden sich sehr viele graue miliare Knötchen in Lunge, Leber und Nieren, sowie in der stark vergrösserten Milz. Die Bronchialdrüsen waren geschwollen und von mar-

1) Lebert geht von der Voraussetzung aus, dass das tuberkelbildende Agens im Blute praeexistirt, ehe es zur manifesten Gewebstuberkulose führt. Er nimmt also einen hämatogenen Ursprung des Laënnec'schen Tuberkulose-Urstoffs oder -Rohstoffs — des Tuberkel-Blastems Rokitausky's — an. Wie und woher das tuberkelbildende Agens in die Blutcirculation hineinkommt, darüber hat er eine bestimmte Vermuthung nicht ausgesprochen.

Um im extravasculären, interstitiellen Gewebe die Metamorphose in tuberkulöse Geschwülste erleiden zu können, muss naturgemäss das im Blute gelöste oder suspendirte Tuberkel-Blastem durch die Gefässwand hindurchtreten („durchschwitzen"). Das Besondere des vorliegenden Falles ist nun darin zu suchen, dass ausnahmsweise schon innerhalb des Gefässlumens, an der Gefäss-Intima, es zur Tuberkelbildung kommen kann.

2) Ueber Lebert's Tuberkelkörperchen cfr. die Anmerkung auf S. 91 und 92.

kiger Beschaffenheit; aber nicht verkäst. Auch im Uebrigen war kein älterer Käseherd trotz der gründlichsten Untersuchung nachzuweisen, so dass man Anstand nahm, die Diagnose auf Miliartuberkulose zu stellen. Der Darm und die Mesenterialdrüsen waren nicht verändert.

Die mikroskopische Untersuchung ergab nun folgendes, sehr bemerkenswerthe Resultat. Schnitte aus den Bronchialdrüsen liessen ausgedehnte kernlose Stellen erkennen, welche nur von schwarzen Pigmentkörnchen und zahlreichen Bruchstücken der zerfallenen Kerne durchsetzt waren und ausserdem dichte Schwärme von Tuberkelbacillen enthielten. Letztere waren in der unmittelbaren Umgebung einzelner kleiner Arterien so massenhaft angehäuft, dass das Gefässlumen bei schwacher Vergrösserung von einem blauen Hof umgeben zu sein schien. Eine stärkere Vergrösserung zeigte dann diese blauen Massen als aus Bacillen zusammengesetzt. An einzelnen Stellen drangen die Bacillen bis in das Innere des Gefässes vor, und es konnte deswegen keinem Zweifel unterliegen, dass sie auf diesem Wege in die Blutbahn gelangt und in grosser Menge nach allen Richtungen hin transportirt waren. Es würde damit eine dritte Art und Weise gefunden sein, wie eine tuberkulöse Allgemeininfection und dadurch bedingte Miliartuberkulose zu Stande kommen kann, nachdem es Ponfick gelungen war, einen dieser Wege im Ductus thoracicus zu entdecken, und nachdem Weigert als den zweiten und allem Anschein nach bei weitem am häufigsten vorkommenden in dem Durchbruch tuberkulöser Massen in die Venen kennen gelehrt hat."

An dieser Stelle mag auch gleich ein Citat aus R. Koch's „Aetiologie der Tuberkulose" (S. 83 u. 84) Platz finden, wo von der Entstehungsweise der fungösen und cariösen Tuberkuloseprocesse, sowie anderer tuberkulöser Heerderkrankungen die Rede ist, welche auf einen direkten Bacillenimport von aussen her nicht zurückführbar sind. „Derartige Processe," sagt Koch, „entstehen streng lokalisirt. Man kann ihr Entstehen daher kaum anders erklären, als dass ein einzelner Infectionskeim, also ein einzelner Bacillus, durch den Blutstrom an der betreffenden Stelle abgelagert wurde. Aber wie soll ein vereinzelter Bacillus ins Blut gelangen? Könnte er direkt, nachdem er durch Inhalation in die Lunge kam, in die Lungencapillaren übergetreten sein, ohne in der Lunge selbst vorher zur Bildung eines tuberkulösen Herdes Veranlassung gegeben zu haben?"

Die hier zuletzt von Koch aufgeworfene Frage ist später u. A. von Ribbert eingehender diskutirt worden. Das Problem des Hineingelangens von Tuberkulosevirus in die Blutbahn hat aber im Laufe der Jahre eine ganz andere Gestalt angenommen und hat sich zugespitzt zu der Frage, ob nicht das Virus durch die Wand von arteriellen Gefässen, von aussen nach innen, ein sehr häufiges Ereigniss ist, und ob nicht gerade dieses Ereigniss die allergrösste Bedeutung hat für das Zustandekommen der zur Phthisis führenden Lungentuberkulose.

Eine derartige Zuspitzung des Lungenschwindsuchtproblems hat am meisten vorbereitet der Magdeburger Tuberkuloseforscher Aufrecht, der nach jahrzehntelanger zielbewusster Arbeit in jüngster Zeit seine Erfahrungen niedergelegt hat in seinem Buch „Pathologie und Therapie der Lungenschwindsucht" (1905).

Wie er dazu gekommen ist, speciell die vasogene Lungenspitzen-Tuberkulose in den Mittelpunkt der Phthisiogenese beim Menschen zu stellen, darüber hat er sich in lichtvoller Klarheit aus-

gesprochen. Ich entnehme dem hiergehörigen Buchinhalt bloss ein paar statistische Angaben, die deswegen so grossen Werth haben, weil hier Statistiker, Arzt und hervorragender Tuberkuloseforscher in einer Person vereinigt sind, und weil Aufrecht nur über selbstbeobachtete Fälle berichtet. Er sagt auf S. 4:

„Meine eigenen statistischen Feststellungen haben mir gar keinen Anhalt für die Uebertragbarkeit der Krankheit durch Einatmung ergeben. Wie schon früher von mir mitgeteilt worden ist, sind vom 1. Januar 1880 bis zum 31. März 1897 in die mir unterstellte innere Abteilung des hiesigen Altstädter Krankenhauses 34.560 innerlich Kranke aufgenommen worden. Unter diesen befanden sich 3820 an Lungentuberkulose Leidende, meist in vorgeschrittenem Stadium der Schwindsucht, wie schon die Zahl der Verstorbenen ergibt. Von jenen 3820 starben 1630. Mit diesen Kranken kamen alle Wärter und Wärterinnen in nächste Berührung. Die Zahl derselben betrug nach einer für den vorliegenden Zweck aktenmässig ausgeführten Feststellung 263, d. h. 124 Wärter und 139 Wärterinnen. Hiervon waren im Dienst:

Unter 1/4 Jahr	28 Wärter,	13 Wärterinnen,	zusammen	41
1/4—1/2 „	27 „	19 „	„	46
1/2—1 „	22 „	25 „	„	47
1—2 Jahre	27 „	32 „	„	59
2—5 „	12 „	36 „	„	48
5—10 „	7 „	9 „	„	16
10—15 „	1 „	2 „	„	2
23, 24, resp. 27 „	— „	3 „	„	3
	124 Wärter,	139 Wärterinnen,	zusammen	263

Von allen diesen Wärtern und Wärterinnen hat sich eine einzige nach fünfjähriger Tätigkeit bei einem Flecktyphuskranken inficirt und ist gestorben. Zwei haben sich mit Unterleibstyphus inficirt; einer mit Trismus bei einem Kranken, dessen Leiden nach Quetschung der Zehe durch einen Pferdehuftritt aufgetreten war. Diese drei Wärter genasen. Bezüglich sämtlicher 263 Wärter habe ich die in hohem Maasse überraschende Thatsache zu verzeichnen, dass bei keinem einzigen Lungentuberkulose oder irgend eine andere Art von Tuberkulose aufgetreten ist, dass überhaupt kein subjektives Krankheitssymptom vorhanden war, das auch nur die Vermutung einer tuberkulösen Erkrankung nahegelegt hätte.

Uebereinstimmend günstiges kann ich von meinen Assistenzärzten berichten"

Im Gegensatz zu der bis vor Kurzem alleinherrschenden Cohnheim-Koch'schen Lehre von der Entstehung der Lungentuberkulose nach primärem Import der Tuberkelbacillen in die Bronchien und Alveolen gewann Aufrecht frühzeitig die von ihm seit ca. 10 Jahren publicistisch vertheidigte Ueberzeugung, dass mit Gewebsschwund endigende tuberkulöse Lungenerkrankung immer beginnt mit einer tuberkulösen Erkrankung von Endästen der Arteria pulmonalis, welche Erkrankung sich anfänglich äussert in einer Wandverdickung (mit den konsekutiven Circulationsstörungen) und schliesslich zur Thrombosirung der in Capillaren sich auflösenden arteriellen Endäste, führt.

Durch die arterielle Primär-Erkrankung werde eine secundäre Exsudation von gerinnungsfähigem Material bedingt und erst auf dem Boden der pseudomembranösen Ausschwitzung trete — nach Hinzutritt

von Tuberkelbacillen — der mit Coagulationsnekrose einsetzende und mit Verkäsung, Erweichung nnd Höhlenbildung endigende phthisische Process in Erscheinung.

Wie aber kommen die Tuberkelbacillen an die pulmonalen Arterienwände heran, wenn sie zur Wanderkrankung im Einzelfall führen?

Offenbar sind nicht bloss a priori, sondern auch thatsächlich, vielfach verschiedene Möglichkeiten zur Verwirklichung des Contakts zwischen Tuberkulosevirus und der Wandung von Verzweigungen der Pulmonal-Arterie gegeben. Wenn man aber absieht von den Fällen, wo in den allgemeinen Kreislauf irgendwie hineingelangtes Virus gelegentlich auch in den Endarterien der Lunge deponirt wird, so erscheint nach Aufrecht ganz besonders der Beachtung würdig ein Transportmodus für das Virus, welchen er (auf S. 44) folgendermassen andeutet:

„Mir war in Anbetracht der durch meine histologischen Untersuchungen festgestellten Prämisse, dass bei der chronischen Lungentuberkulose die Innenfläche der Gefässwand der erste Angriffspunkt des Tuberkelbazillus ist, gerade durch die von den Vertretern der Inhalations-Tuberkulose gar nicht gewürdigte Häufigkeit der primären Mediastinaldrüsen-Tuberkulose, welche ich durch meine eigenen Beobachtungen bestätigen konnte, die Vermutung nahegelegt, dass von diesen Drüsen aus die Bazillen in die Lungengefässe gelangen können. Es schien mir nunmehr der Mühe wert, zu untersuchen, ob nicht in Fällen, wo Drüsen infolge ihrer entzündlichen Schwellung den vom Lungenhilus aus in das Lungenparenchym eindringenden Gefässen adhärieren, durch die intakte Gefässwand Tuberkelbazillen in den Blutkreislauf eindringen können.“

Den Beweis für die Richtigkeit dieser Hypothese und für ihren sehr ausgedehnten Geltungsbereich hat Aufrecht in ausreichendem Masse geliefert und damit einen Contakt- und Infektionsmodus für das Tuberkulosevirus demonstrirt, dessen nähere Erforschung nicht mehr von der Tagesordnung verschwinden wird.

Die weiteren Vorstellungen darüber, wie das Tuberkulosevirus in die Mediastinaldrüsen hineingelangt, ergeben sich von selbst, wenn man berücksichtigt, dass die lymphatischen Receptorenapparate des Waldeyerschen Rachenringes (bestehend aus den Gaumenmandeln, der Zungenmandel und der Rachenmandel) wie geschaffen dazu sind, um das bucconasal importirte corpuskuläre Virus den Lymphgefässen des Halses und den in sie eingeschalteten Lymphdrüsen zuzuführen, und wenn man weiter berücksichtigt, dass der in verkästen Halslymphdrüsen erweichende Infektionsstoff durch vielfache Lymphgefäss-Anastomosen auch zu den Mediastinaldrüsen seinen Weg findet. Aufrecht hat seine Aufmerksamkeit insbesondere auf die Gaumenmandeln, als primäre Eintrittspforte des exogenen Tuberkulosevirus in die Lymphbahn, gerichtet.

— — —

Meinerseits bin ich auf Grund von thierexperimentellen Beobachtungen zu ähnlichen Ergebnissen gelangt, wie der Inhalt des 6. „Leitsatzes betreffend die Phthisiogenese bei Menschen und bei Thieren“ (8. Heft meiner Beiträge (S. 64)) zeigt. In diesem Leitsatz stelle ich die Behauptungen auf:

„a) Dass inhalirte Tb. unter den in der Natur für den Menschen in Betracht kommenden Verhältnissen durch lymphatische Receptoren-Apparate aufgenommen werden, ohne zunächst an den Eintrittspforten in die Lymphbahnen Tuberkuloseerkrankung zu machen.[1])

1) Hierzu möchte ich nachträglich folgendes sehr beachtenswerthe Citat aus dem 2. Bande von Virchow's Geschwulstwerk S. 717 u. 718 anführen:

b) Dass inhalirte Tb. nach dem Eindringen in die Lymphbahnen des Rachenringes zum Theil in submentalen und Halslymphdrüsen Haltestationen finden; zum Theil bis zu den Mediastinaldrüsen (Bronchialdrüsen ?) transportirt werden; zum Theil in die Blutbahn gelangen und dann hämatogene Infectionen bewirken, insbesondere an den peripherischen (subpleuralen) Endigungen der Arteria pulmonalis, wo Tuberkel entstehen, von denen aus dann das Lungenparenchym inficirt werden kann; zum Theil endlich auch durch den Magen hindurch zu den unteren Darmabschnitten verschleppt werden, und von da aus in die mesenterialen Lymphdrüsen, in die V. portae und in das Netz gelangen können.

c) Dass der Tb.-Import in die Lymphbahnen vermittelt wird durch die primäre Tb.-Aufnahme in leukocytäre Wanderzellen."

Wer sich daran erinnert, mit welchen masslosen Angriffen ich bis vor Kurzem wegen dieser meiner Darstellung der Phthisiogenese von zum Theil recht angesehenen Autoren bedacht worden bin, dem wird das Gefühl meiner Genugthuung über die stetig sich vermehrende Zahl von ganz ähnlich klingenden Interpretationen der Lungenschwindsucht-Entstehung leicht verständlich sein. Die Prophezeiung Flügge's aber in „Brauer's Beiträgen zur Klinik der Tuberkulose" dass nicht er sondern ich gezwungen sein werde, inbezug auf die Beurtheilung der Lehre von der primär alveolären bezw. bronchogenen Lungentuberkulose, den Standpunkt zu ändern, dürfte schon jetzt, grade von den produktiv thätigen Tuberkuloseforschern, recht skeptisch beurtheilt werden.

„Vom Standpunkte der Histologie begreift es sich ohne Schwierigkeit, warum die Milz zur Tuberkulose disponirt, die Schilddrüse dagegen nicht, oder warum der Darm häufig dabei betheiligt ist, der Magen selten und die Speiseröhre fast gar nicht. Die Milz ist ein lymphatisches Organ, die Schilddrüse nicht; der Darm ist reich an lymphatischen Einrichtungen, der Magen arm, die Speiseröhre noch ärmer. Aber auch die Histologie genügt nicht, um zu erklären, warum das Bindegewebe der Haut, des Eierstocks, der Milchdrüse, der Speicheldrüsen so wenig zur Tuberkelbildung befähigt ist, während das der serösen Häute, des Hodens, der Niere so vorwiegend dazu befähigt ist. Die locale Vulnerabilität ist thatsächlich ebenso sicher, wie die locale Immunität, aber sie ist noch keineswegs überall zu erklären. Manches Dunkel löst sich freilich durch genauere Beobachtung. So lehrt die Erfahrung die ausserordentliche Frequenz der Miliartuberkulose der Leber, während man früher fast von einer Immunität dieses Organs reden konnte. So zeigt die Beobachtung, dass an den serösen Häuten häufig nicht das alte Gewebe, sondern das durch eine voraufgegangene Entzündung neugebildete, also junge und noch nicht vollständig consolidirte Bindegewebe Matrix des Tuberkels ist. Trotzdem ist unser Wissen Stückwerk. Denn es ist durchaus unbegreiflich, warum die Tonsillen und Zungenbalgdrüsen Immunität besitzen, trotzdem dass sie lymphatische Organe sind, und warum das Fettgewebe des Omentum und des Knochenmarks so grosse Prädisposition besitzt, während das Unterhautfett Immunität zeigt."

An der Stelle, wo Virchow im vorstehenden Citat von der Leber redet, müsste nach dem, was ich darüber weiss, der Ausdruck „Miliartuberkulose" durch „Granulationstuberkulose" ersetzt werden.

Dagegen passt der Ausdruck „Miliartuberkulose" durchaus auf das „neugebildete" Gewebe nach „voraufgegangener Entzündung", also auf diejenige Tuberkulose, die ich (mit Lombard) „epiphlogotische Tuberkulose" nenne.

Die Angabe über die Tuberkulose-Immunität der Tonsillen hat ein sehr grosses aktuelles Interesse.

---

6. Über Miliartuberkulose, Granulationstuberkulose und Conglomerat-Tuberkel in der Schädelhöhle.

Die in diesem Abschnitt zu besprechenden tuberkulösen Erkrankungsformen sind in der Literatur sehr eingehend und von sehr vielen Autoren beschrieben worden. Ein grösseres historisches Interesse darf man dem nachfolgenden Bericht Lebert's zuerkennen.

„Ueber Tuberkeln der Nervencentra und ihrer Häute.

Dass Tuberkeln im Gehirne vorkommen, und dass dies sogar bei allgemeiner Tuberculosis nicht zu den seltenen Erscheinungen gehört, ist längst bekannt. Aber erst seit den letzten zwanzig Jahren kennen wir genauer eine der wichtigsten Formen der Gehirn-Tuberkeln, die Meningitis granulosa. Diese Krankheit ist in ihren Symptomen und in ihrer pathologischen Anatomie in neuerer Zeit höchst gründlich studirt worden. Aber man hat oft ihre eigentlich tuberkulöse Natur streitig gemacht, und wenn auch die entgegengesetzte Meinung durch viele Wahrscheinlichkeits-Gründe ist bewiesen worden, so bleibt es jedoch unsern mikroskopischen Untersuchungen vorbehalten, in diesen Gehirnhaut-Granulationen, wie früher in den grauen, halbdurchsichtigen Lungen-Granulationen, das den Tuberkeln eigenthümliche Element nachzuweisen.

Was die genauere Beschreibung der Meningitis granulosa betrifft, so verweisen wir auf mehrere seit 1830 erschienene vortreffliche Arbeiten von Papavoine,[1] Gherard,[2] Ruff,[3] Piet[4] und Rilliet et Barthez,[5] welche besonders diese Krankheit für das Kindesalter, und demselben fast eigenthümlich, beschrieben haben, und endlich Lediberder,[6] welcher nachweist, dass diese Krankheit auch bei Erwachsenen häufiger vorkommt, als man bisher geglaubt hatte.

Wir führen bei dieser Gelegenheit ein für die Geschichte der Medizin in Bezug auf diese höchst interessante Entdeckung nicht unwichtiges Faktum an: Der gütigen Mittheilung unsres Freundes, des in der medizinischen Literatur ehrenvoll bekannten Dr. Lombard in Genf verdanken wir eine Zeichnung, welche demselben von Dr. Alison in Edinburgh mitgetheilt wurde, und in welcher unter dem Namen: „Diseased pia mater“ die Tuberkeln deutlich abgebildet und in der Zeichnung deutlich als solche bezeichnet sind: „Effusions wholly tubercular.“ Diese Abbildung trägt das Datum 8ten Februar 1824. Der Fall selbst findet sich übrigens vom Dr. Alison[7] beschrieben.

---

1) Papavoine, Journal hebdomadaire. T. VI. pag. 113. 1830.
2) Gherard, New American Journal. Avril 1834.
3) Ruff, Dissertation inaugurale. 1835.
4) Piet, Thèse. 1836.
5) Rilliet et Barthez, op. cit. T. III. pag. 464—551.
6) Lediberder, Dissertation inaugurale 1837 (besonders wichtig für Meningitis granulosa der Erwachsenen).
7) Edinb. Med.-chir. Transactions. 1. Vol. pag. 438.

Der Sitz der Gehirn-Tuberkeln ist in den Hirnhäuten meist unter der pia mater, besonders die eigentliche meningitis granulosa; die gelbe käsigte Tuberkel-Infiltration kann auch unter der Arachnoidea vorkommen. Die Granulationen finden sich in grösster Menge um die stark injicirten von einer diffusen Röthe begleiteten Capillaren, bald auf den Hemisphären, bald an der Basis, besonders häufig in der scissura Silvii. Sie bestehen aus einem Fasergewebe, der serösen Haut angehörend, und deutlichen, zwischen den Fasern liegenden Tuberkelkörperchen, ziemlich vieler hyaliner Zwischen-Substanz, aber wenig körnigter Masse. Man sieht um dieselben herum nicht selten Epithelial-Zellen. Ihre Grösse variirt von $^1/_6$ bis 1—2 Millimeter. Sie kommen fast nur in tuberkulösen Subjecten vor. Sie finden sich im Gehirn mit gelben Miliar- und grösseren Tuberkeln häufig zusammen. Die eigentlichen Gehirnsubstanz-Tuberkeln entwickeln sich entweder auf der Oberfläche, und dringen zwischen den Circumvolutionen in die Tiefe des Gehirns, oder sie entwickeln sich primitiv mitten in der Gehirnsubstanz und erreichen oft das Volumen eines Hühnereies und darüber. In ihnen sieht man gewöhnlich die Tuberkelkörperchen sehr deutlich."

Lebert unterscheidet hier scharf zwischen Granulationstuberkeln, Miliartuberkeln und den von Virchow sogenannten Conglomerat-Tuberkeln, welche von ihm genau beschrieben werden auf S. 656—667 des zweiten Bandes seines Geschwulstwerkes, und ausserdem auf S. 643 desselben Bandes. Ich citire nur ein Paar Virchow'sche Stellen, die für meine eigenen Auseinandersetzungen von Wichtigkeit sind.

„Gelegentlich findet man ganz grosse Tuberkelknoten, z. B. von Hasel- oder Wallnussgrösse. Von diesen kann man von vornherein versichert sein, dass es nicht einzelne Tuberkel, sondern Conglomerate von Tuberkeln sind. Häufig gehen solche Conglomerat-Knoten aus vielen Tausenden kleiner Tuberkel hervor. In den grossen Knoten am Gehirn, die Wallnuss- und noch mehr Grösse erreichen, mögen Hunderttausende solcher kleinen Knoten zusammengebettet sein. Die Conglomerate sind im Ganzen rundlich, aber, so lange sie wachsen, an der Oberfläche uneben, feinhöckerig, zuweilen geradezu maulbeerförmig, entsprechend den einzelnen Ablagerungen neuer miliarer Knötchen, welche sich den alten anschliessen. — Die allerumfänglichsten Conglomeratknoten, welche am meisten dem Sinne der alten Phymata entsprechen, finden sich an den serösen Häuten, namentlich der Pleura und dem Peritonäum, wenngleich ziemlich selten. Inmitten ausgedehnter Synechien von oft ganz schwieliger Art liegen käsige Knoten bis zur Grösse von Hühnereiern und darüber haufenweise bei einander, so dass es aussieht, als hätte man Paquete käsiger Lymphdrüsen [1]) vor sich. Aber sie kommen an Stellen vor, wo es gar keine Lymphdrüsen giebt, z. B. an der Costalwand, bis dicht an die Rippen heranreichend, ohne doch mit ihnen in Verbindung zu sein. Wenn sie confluiren und erweichen, so entstehen grosse, 4 bis 5 Zoll lange, 1 bis 2 Zoll dicke, wurstförmige Massen, welche viel Aehnlichkeit mit abgekapselten und eingedickten Empyem-Massen darbieten. In der That bildet das umgebende sklerotische Gewebe zuweilen die schönsten Kapseln, die man sehen kann. Aber diese Kapseln sind in continuirlichem Zusammenhange mit der käsigen Inhaltsmasse; beide gehören

1) Die käsige Metamorphose der Lymphdrüsen hat Virchow bekanntlich vom Begriff der Tuberkulose ausgeschlossen.

zusammen und man kann bei genauerer Betrachtung leicht erkennen, dass in der sogenannten Kapsel die Neubildung von Tuberkeln fortschreitet, und die Kapsel vielmehr Matrix, als Demarkationshaut ist. — An anderen Stellen entstehen durch die Confluenz vieler Miliarknoten Conglomerat-Platten, so namentlich auch an der Pleura und anderen serösen Häuten. Es erklärt sich dies sehr einfach aus der mehr flächenhaften Lagerung und Zusammenordnung der Knötchen, welche nur eine mässige Dicke erreichen.

Trotz der Bezeichnung der Solitarität sind die Hirntuberkel häufig multipel. Die Knoten finden sich gleichzeitig an sehr verschiedenen Stellen, sowohl der Peripherie. als des Innern des Gehirns, und sie fallen zusammen mit tuberculösen Erkrankungen anderer Organe. Ihre Grösse wird sehr beträchtlich: kirschen- und haselnussgrosse Knoten sind nicht ungewöhnlich, und auch noch grössere kommen vor. Indess bieten diese ganz grossen manche Schwierigkeit der Unterscheidung von Gummigeschwülsten, wie ich früher des Weiteren erörtert habe. Ist die Zone der progressiven Wucherung vorhanden, so wird man sich daran zurechtfinden; ist dagegen gerade eine Periode der Ruhe eingetreten, so wird zunächst die Berücksichtigung des ganzen Befundes nöthig sein, namentlich der tuberculöse oder syphilitische Zustand der anderen Organe, sodann die Lage und Gestalt des Knotens. Der Conglomerattuberkel ist in der Regel rundlich, oft so rund, wie eine Flintenkugel, und er ist gewöhnlich ganz umgeben von Hirnsubstanz, seltener in Verbindung mit den Häuten; letzteres findet sich hauptsächlich am Kleinhirn. Der gummöse Knoten dagegen ist eher eckig, höckerig, unregelmässig, häufiger in Verbindung mit den Häuten und zwar sehr häufig mit der Dura. Meist pflegt er von einer dickeren Schicht von weicher, grauer, gallertiger Neubildung umgeben zu sein, während der Tuberkel nur durch eine ganz zarte, röthliche Hülle von der Hirnsubstanz getrennt wird.

Nichtsdestoweniger kann ich nicht leugnen, dass in Fällen, wo ausreichende anamnestische Thatsachen, sowie parallele Erscheinungen in anderen Organen fehlen, die Diagnose recht schwer wird, ja dass Fälle vorkommen, wo man geneigt sein möchte, noch eine dritte, besondere, käsige Geschwulst zuzulassen“.

Virchow betont ausdrücklich, dass die Conglomerat-Tuberkel recht gross werden können, ohne merkliche Krankheitssymptome zu bewirken. Er citirt zum Beweise dafür einen von Cless im Archiv für phys. Heilkunde (1844, Bd. III, S. 620) publicirten Fall, in welchem ein kirschgrosser Tuberkel im Pons Varolii sich bei einem 4jährigen scrofulösen Knaben fand, der bis zum Beginn des tödtlichen Hydrocephalus acutus kein Zeichen von Hirnkrankheit darbot. Was den Sitz der im Gehirn zu findenden Conglomerat-Tuberkel angeht, so bevorzugen sie nach Virchow das gefässreichere Gewebe der grauen Substanz, in welche das sie erzeugende Virus auf dem Wege kleinster Arterien (cfr. den oben citirten Lebert'schen Fall) hineingelangen können. In die reine weisse Substanz greifen sie erst sekundär über. „Das Kleinhirn steht, sowohl der Frequenz der Erkrankungen, als auch der Grösse der Heerde nach, obenan.“

Das Vorkommen tuberkulöser (bezw. scrofulöser) Knoten im Gehirn war schon dem Scharfblick Baillie's aufgefallen, welcher sich über sie folgendermassen ausgesprochen hat:

„Schädelhöhle.

S. 246. Scrofulöse Geschwülste findet man bisweilen, doch sehr selten, mit der festen Hirnhaut zusammenhängen. Sie gleichen vollkommen der Struktur einer scrofulösen Saugaderdrüse, und enthalten auch wohl einen bröcklichen Eiter.

Scrofulöse Geschwülste der Gefässhaut des Hirns.

S. 250. Ich sah eine Anzahl scrofulöser Geschwülste, welche an der inneren Seite der Gefässhaut sassen Sie zeigten die wahre scrofulöse Struktur, die ich so oft erklärte.

Weisse feste Substanz im Hirne.

S. 253. Es ist keine sehr ungewöhnliche Erscheinung von Krankheit im Hirne, einen Teil von ihm in eine weisse Substanz, von einer gleichförmigen Textur und einem beträchtlichen Grade von Festigkeit verwandelt zu finden. Rings um diese Substanz ist das Hirn oft ein wenig entzündet. Solch eine Substanz sieht man gewöhnlich für scrofulös an, und zuverlässig hat es etwas von dem Ansehen; allein es ist merklich fester als eine scrofulöse Saugaderdrüse, selbst wo sich ganz und gar kein Eiter gebildet hat. Oft ist mehr als eine von solchen Substanzen im Hirne zu gleicher Zeit gebildet. Auch ist es gar nicht ungewöhnlich, rundliche Masse von der nämlichen Art von Substanz so liegen zu finden, als wenn sie im Hirn eingefasst wären; einige von diesen sah ich so gross als eine welsche Nuss.“

Meinen eigenen Beobachtungen über experimentell erzeugte Tuberkulose der Gehirnhaut und der Gehirnsubstanz möchte ich einige Sätze vorausschicken, die dem ersten Kapitel meiner später zu veröffentlichenden „Aphorismen“ entnommen sind (Dritter Theil dieses Buches).

„1. Die von Virchow eingeführte Benennung der Eruption von tuberkulösen Granulomen im Bauchfell, im Lungen- und Brustfell, in der Gehirn-Gefässhaut, im Lungengewebe u. s. w. mit dem Namen „Miliartuberkulose“ ist irreführend und ich werde in meinen eigenen Arbeiten künftig diesen Namen ersetzen durch den Ausdruck „Granulationstuberkulose,“ wenn es sich um submiliare Granulome handelt, welche vollkommen transparent sind.

2. Auch die Einreihung der einfachen Granulationstuberkulose unter die Entzündungskrankheiten (durch die Bezeichnungen Peritonitis, Pleuritis, Meningitis tuberculosa bezw. granulosa) ist zu beanstanden.

3. Die Granulationstuberkulose ist in ihrer Eigenschaft als multiple Eruption von organisationsfähigem und organisirtem Gewebe ebensowenig eine Entzündungskrankheit (Inflammation und Phlegmasie der Franzosen), wie der physiologische Process, welcher einhergeht mit multipler Lymphfollikel-Neubildung, und der pathologische Process der Neubildung von Endotheliomen und Epitheliomen.

4. Durch verschiedene specifische und nicht specifische Agentien können die tuberkulösen Granulome zum Ausgangspunkt für accidentelle entzündliche Prozesse werden. Das tuberkulöse Granulationsgewebe durchläuft dann alle Stadien des Entzündungsprocesses, beginnend mit der Hyperämie seines gefässhaltigen Anteils, fortschreitend zur Exsudation vom gerinnungsfähigem Exsudat und endigend — je nach den besonderen lokalen und nutritiven Verhältnissen — mit Pseudomembranbildung, Eiterung, Congulationsnekrose, Geschwürsbildung und den sonstigen Ausgängen der Entzündung in den verschiedenen Gewebssystemen.

5. Zu den specifischen Entzündungsreizen für das tuberkulöse Granulationsgewebe rechne ich das Koch'sche Tuberkulin, sowie einige Bestandteile der Tuberkelbazillen, welche im Koch'schen Alttuberkulin nicht enthalten sind.

6. Als nicht-specifische Entzündungsreize können alle diejenigen Agentien fungieren, welche von Cohnheim in seinen bekannten Froschversuchen genauer studiert worden sind, und ausserdem die in neuerer Zeit bekannt gewordenen mikroparasitären Infektionsstoffe. Von diesen haben einige, z. B. mehrere Bakterienarten, eine elektive Affinität zum tuberkulösen Gewebe.[1])

7. Sowohl für die specifische, wie für die accidentelle Entzündung des Bauchfells, des Lungenfells, der Hirngefäshaut u. s. w. sind die Ausdrücke „Peritonitis," „Pleuritis," „Meningitis granulosa bezw. tuberculosa" mit vollem Recht anwendbar.

8. Die Entzündung des tuberkulösen Gewebes setzt ihre Produkte (flüssiges gerinnungsfähiges Exsudat, Leukocyten und Erythrocyten) an die Stelle des von ihr ergriffenen Granulationsgewebes und führt zu seinem totalen oder partiellen Untergang, was an sich als Heilvorgang, im Sinne einer Beseitigung der krankhaften Neubildung, zu betrachten ist".

Der entzündliche Prozess kann unter Umständen seinerseits schlimmere Folgen haben, wie der Prozess der Granulationstuberkulose. Unter diesen schlimmen Folgen erwähne ich:

a) die raumbeengende Wirkung der Meningitis tuberculosa, welche ich bei einer grösseren Zahl von Rindern als Todesursache beobachtet habe, teils unter eklamptischen Erscheinungen inter partum, teils im Anschluss an probatorische Tuberkulin-Injektionen und an die intravenöse Einspritzung von solchen Tuberkelbazillen, die für gesunde Rinder ganz unschädlich sind, z. B. durch die Arloing-Bazillen, und Vogeltuberkulosebazillen. Im Gefolge von intravenösen Bazilleneinspritzungen stellte sich schon nach weniger als einer Stunde bei mehreren meiner Rinder ein genickstarreähnlicher Zustand und Lungenödem ein.

Einige Male erholten sich die Rinder von dem eklamptischen Anfall und man sah ihnen dann nach 8—24 Stunden nichts mehr an von der schweren Gefahr, in der sie geschwebt hatten. Ich habe den Eindruck gewonnen, als ob man durch reichlichen Aderlass solche gefahrvollen Anfälle zuweilen coupieren kann. Mehrere Male liessen sich im Anschluss an den überstandenen, mit Lungenödem verlaufenen Anfall die Symptome der fibrinösen croupösen Lungenentzündung feststellen.

Ein Anfall bei einem trächtigen 2½ jährigen Rinde endete tötlich nach vorzeitiger Ausstossung eines beinahe ausgetragenen Kalbes. In diesem Falle fand Herr Professor Aschoff einen Bluterguss an einer Stelle im Kleinhirn, die der Sitz eines älteren, ziemlich grossen tuberkulösen Herdes war. Er war sicherlich hervorgegangen aus einem erweichten Conglomerat-Tuberkel (cfr. Virchow) Citat S. 72.

Bei einem anderen 4jährigen Rinde waren im Laufe von 12 Monaten 3 eklamptische Anfälle vorgekommen. Die Diagnose auf tuberkulöse Meningitis wurde bei dem in relativ gutem Gesundheitszustande getöteten Tiere von Professor Aschoff bestätigt. In diesem Fall wurde kein Conglomerat-Tuberkel im Gehirn gefunden. Dagegen waren die Nieren

1) Hierher gehören nach meiner Auffassung insbesondere auch die Weichselbaum-Jaeger'schen Meningokokken.

durchsetzt mit Conglomerat-Tuberkeln, und die Blase hatte einen eiterähnlichen Inhalt, in welchem sehr viele Tuberkelbazillen gefunden wurden. Der übrige Organismus war frei von Tuberkeln, trotzdem diesem Tiere im Laufe von 2 Jahren mehrmals in die Blutbahn solche Dosen von starkvirulenten Perlsuchtbazillen eingespritzt worden waren, welche gesunde Kontrollrinder in 3—4 Wochen an acuter Granulationstuberkulose zugrunde gehen lassen.

Ein noch lebendes Rind (No 48),[1]) welches sich in ausgezeichnetem Ernährungszustande befindet, bekommt jedesmal einen schnell vorübergehenden eklamptischen Anfall, wenn ich ihm subkutan oder in die Blutbahn einen in Wasser unlöslichen Tuberkelbazillen-Bestandtheil einspritzen lasse, welchen ich wegen seiner tuberkulose-therapeutischen Wirksamkeit später genauer beschreiben werde.

Ich fasse die eklamptischen Anfälle meiner Rinder als Gehirndrucksymptome auf, die den wechselvollen Krankheitsbildern im Gefolge jeder beliebigen exsudativen Basilarmeningitis einzureihen sind, und die an sich nur eine mechanische, keine infektiöse Bedeutung haben. Nach Beseitigung der acuten Lebensgefahr, welche durch den Gehirndruck bedingt wird, bleibt ein durch den geschwulstbildenden Prozess bedingter pathologischer Zustand zurück, der früher oder später von Neuem zu entzündlicher Exsudation Veranlassung geben kann.

b) Weniger gefährlich sind die Exsudationsprozesse ausserhalb der Schädelhöhle, die auf dem Boden einer Granulationstuberkulose in der Brusthöhle, Bauchhöhle, in den Gelenkhöhlen, auch ohne Hinzutritt von accidentellen Infektionsstoffen, auftreten können. Bei Rindern habe ich Gelegenheit gehabt, solche exsudative Prozesse an tuberkulösen Gelenken intra vitam zusammen mit Herrn Professor Küttner durch mein Desinfektionsmittel „Sufon" hervorzurufen und zum Gegenstand therapeutischer Experimente zu machen.

Die an tuberkulöser Synovitis (wohl zu unterscheiden von der primären synovialen Granulationstuberkulose) leidenden Rinder empfinden die Gewebsspannung offenbar sehr unangenehm, sind zur Zeit einer Exacerbation unter dem Einfluss des Sufons, des Koch'schen Tuberkulins u. s. w. für eine Zeitlang auch kaum zum Aufstehen zu bringen, im Uebrigen aber sind sie als gesund zu betrachten und ihr Ernährungszustand braucht dabei in keiner Weise zu leiden.

c) Die Gefahren der lokal begrenzten Granulationstuberkulose erblicke ich insbesondere in zweierlei Arten von Ereignissen:

I. In dem haematogenen Import von Tuberkelbazillen in das Exsudat des tuberkulösen Granulationsgewebes aus erweichten Tuberkeln, wonach die Bildung von Miliartuberkeln mit weissem und gelblichweissem Kern sich vollzieht.

II. In dem Import von anderweitigen Mikroparasiten in das tuberkulöse Exsudat.

Das erste Ereignis führt zu derjenigen Form der Tuberkulose, welche ich zum Unterschied von der in gesundem Gewebe entstehenden Miliartuberkulose als epiphlogotische Tuberkulose bezeichne.

Das zweite Ereignis hat eine unzählige Menge verschiedenartig sich manifestierender Krankheitsprocesse zur Folge, die zwar auch ausserhalb

1) Inzwischen ist dieses Rind im hiesigen Schlachthaus geschlachtet worden. Die Diagnose „Meningitis basilaris tuberculosa" wurde von Professor Aschoff bestätigt. In den Lungen fanden sich verkäste Knoten. Im Uebrigen war das Thier gesund und ist thierärztlicherseits als vollwerthig im städtischen Schlachthause anerkannt worden.



des tuberkulösen Granulationsgewebes sich abspielen können, in diesem aber einen Boden vorfinden, auf welchem sie — quoad sanationem completam und quoad vitam — eine besonders bösartige Rolle übernehmen.

Zu den bösartigen accidentellen Infektionsprocessen von dieser Art rechne ich u. A. die Meningitis cerebrospinalis epidemica, bösartige Diphtheriefälle, Influenzafälle, Typhusfälle auf tuberkulöser Basis. Zu den durch die Granulationstuberkulose ungünstig beeinflussten chronischen Infektionskrankheiten ist wahrscheinlich die Syphilis zu rechnen.

Ebenso wie es infektiöse Prozesse gibt, die durch eine bestehende Granulationstuberkulose begünstigt werden, so gibt es auch infektiöse Prozesse, deren Fortschritt durch die Granulationstuberkulose aufgehalten wird; so glaube ich beispielsweise dass etwas Wahres an der alten Lehre ist, nach welcher endotheliom- und epitheliombildende Krankheitsprocesse dort einen ungünstigeren Boden für ihre Entwickelung vorfinden, wo sich ein granulombildender Tuberkulose-Process etabliert hat. Diese Lehre hat nach meiner Auffassung aber nur eine lokale Bedeutung; sie hat keine Geltung in dem vielfach angenommenen Sinne einer Exclusion von Tuberkulose und Carcinomatose im Gesammtorganismus.

Auch die Lehre von einer hemmenden Beeinflussung granulombildender Processe durch die venöse Stauung glaube ich auf Grund von experimentellen Beobachtungen bis zu einem gewissen Grade mit Erfolg verteidigen zu können. Nach meinen Erfahrungen gehört nämlich zur ungestörten Granulomentwickelung das Vorhandensein von Sauerstoff und von Sauerstoffüberträgern (Oxyhaemoglobin). Durch die venöse Stauung wird aber die Sauerstoffzufuhr zum interstitiellen Gewebe beeinträchtigt.

7. Ueber percutanen und permucösen Import des Tuberkulosevirus in die Säftemasse des menschlichen Organismus.

Unter den phthisiogenetischen Problemen wird in letzter Zeit kaum eines eifrigen diskutirt, wie dasjenige, welches die erste Eintrittsstelle der zur Lungentuberkulose führenden Tuberkelbacillen angeht.

Es ist leicht verständlich, dass die imponirendste Hypothese für die epidemiologische Phthisiogenese an den Namen des Begründers der modernen Tuberkulose-Ätiologie, an Robert Koch, anknüpft.

Von R. Koch wird für die epidemiologische Phthisiogenese das Hineingelangen des Tuberkulosevirus in den menschlichen Organismus mit der Athmungsluft in den Vordergrund gestellt, wobei ausserdem dann vorausgesetzt wird, dass die inhalirten Tuberkelbacillen durch den Kehlkopf hindurch in die Verzweigungen der Luftröhre mit dem inspirirten Luftstrom transportirt und in den Lungenalveolen deponiert werden, um von hier aus den Process der zur Lungenschwindsucht führenden Tuberkulose auszulösen.

In seiner Arbeit über die „Aetiologie der Tuberkulose" aus dem Jahre 1884 finden wir ausser diesem Infektionsmodus noch manche andere Import-Modi berücksichtigt.

Auf S. 81 ist beispielsweise Koch geneigt anzunehmen, „dass die primären Erkrankungen oberflächlich gelegener Lymphdrüsen dadurch entstehen, dass Kratzwunden, Hautausschläge u. s. w., in welche zufällig Tuberkelbacillen gelangt sind, die Eingangspforte für die Infektion bilden, von wo aus die Bacillen in den Lymphbahnen weitergeführt werden und in die Drüsen gelangen. Wenn dann die ursprüngliche Infektionsstelle wieder geheilt ist, gewinnt es den Anschein, als ob sich der Krankheitsprocess primär in den Drüsen entwickelt hatte."

Meine eigenen Beobachtungen über die Bedingungen für den Eintritt exogener Tuberkelbacillen in die Säftemasse des menschlichen Organismus, und ganz besonders meine experimentellen Studien über die tuberkulöse Infektion von neugeborenen Kälbern, führten mich dazu, noch viel mehr, wie den perkutanen Tb.-Import, den permukösen Tb.-Import verantwortlich zu machen für die tuberkulösen Primär-Infektionen. Der Ueberzeugung von der Richtigkeit und epidemiologischen Wichtigkeit der permucösen Tb.-Infektionen habe ich Ausdruck gegeben in meinem Wiener Vortrage vom 12. März 1903, in welchem ich u. A. gesagt habe:

„Nun bin ich durch meine epizootischen Studien über die Infektionsbedingungen beim Rinde zu der immer mehr sich bestätigenden Ueberzeugung gelangt, dass die Hauptgefahr für die tuberkulöse Durchseuchung in der infantilen Infektion zu suchen ist, welche wärend der ersten

Lebenswochen deswegen am leichtesten verwirklicht werden kann, weil in dieser Zeit einerseits die intestinale Schleimhaut, wegen des Fehlens einer continuirlichen Schleimschicht und Schleimzellenschicht, für die Resorption corpuskulärer Elemente besonders gut disponirt ist, und weil andererseits auch die antibacteriell wirkenden Fermente (Gmelin: Pflüger's Archiv 1902, Bd. 90, H. 11/12) noch nicht producirt werden, was nach Gmelin mit den Entwicklungseigenthümlichkeiten der Drüsenepithelien zusammenhängt."

und: „Von jeher nimmt das Problem der erblichen Belastung in der Tuberkulosefrage eine hervorragende Stelle ein. Sollte nicht, nachdem wir wissen, dass die Individuen des Menschen- wie des Rindergeschlechtes in der Regel tuberkulosefrei geboren werden, dieses Problem seine sehr einfache Lösung darin finden, dass die Neugeborenen im Zusammenleben mit tuberkulösen Eltern, Grosseltern, Tanten u. s. w. der Infektionsgefahr kaum entgehen können? Wie lange nach stattgehabter Infektion es dauern kann, bis die Infektion sich durch tuberkulöse Krankheitserscheinungen manifestirt, das ist für den Menschen noch nicht festgestellt. Für Rinder verfolge ich diese Frage, betreffend die Dauer des Inkubationsstadiums, mit grosser Aufmerksamkeit, und ich glaube vorläufig schon die Erklärung abgeben zu dürfen, dass von der Säuglingsinfektion ab gerechnet bis zum Eintritt einer deutlichen Tuberkulinüberempfindlichkeit mehr als 3 Monate vergehen können; bis aber eine klinisch manifeste Tuberkulose eintritt, wenn sie überhaupt eintritt, darüber können Jahre vergehen. Es scheint besonders ungünstiger Ernährungs- und Unterkunftsbedingungen, übermässiger Heranziehung zur Milchproduktion, häufigen Kalbens u. s. w. zu bedürfen, wenn aus einem durch die Tuberkulinreaktion als inficirt erkannten Rinde ein phthisisches Rind wird.

Ich möchte glauben, dass die Menschen sich in allen diesen Beziehungen nicht viel anders verhalten, und dass, wie beim Rinde, auch beim Menschen der Säuglingsinfektion die grösste Bedeutung zukommt unter allen Infektionsmöglichkeiten, die epidemiologisch in Frage stehen. Dass die epidemiologische Säuglingsinfektion kaum jemals zu primärer Darmtuberkulose führt, weder beim Rinde noch beim Menschen, darüber sollte man sich eigentlich nicht wundern dürfen, nachdem Cornet schon vor 14 Jahren in einwandsfreier Weise nachgewiesen hat, dass alle Schleimhäute, und so auch die Darmschleimhaut, in unverletztem Zustand die Tuberkelbazillen passiren lassen, ohne local zu erkranken. Dementsprechend findet man bei tuberkulös inficirten Rindern in jugendlichem Zustande zwar fast ausnahmslos eine Bauchtuberkulose, aber keine Darmtuberkulose. Wohin die Bacillen verschleppt werden, und wo sie später dann Herderkrankungen machen, das ist schwer zu kontrolliren.

Dieser Erkenntnis hat man sich in thierärztlichen Kreisen in Bezug auf die Rinder nicht entziehen können, und in den Stallungen werden jetzt daraus für den jungen Nachwuchs die praktischen Consequenzen mit grosser Energie gezogen. Sollte wirklich für den Tuberkuloseschutz neugeborener Kinder in menschlichen Wohnungen weniger getan werden dürfen?"

Mein Wiener Vortrag ist vielfach mit grosser Schärfe angegriffen werden; vielfach aber hat er auch lebhaften Anklang gefunden. So schrieb mir der leider zu früh für die medicinische Forschung verstorbene C. Weigert in enthusiastischer Ausdrucksweise einen zustimmenden Brief, in welchem dann freilich auch ein sehr melancholisch klingender Passus enthalten war mit dem Inhalt, dass seine eigenen, 20 Jahre zurückdatirenden Ausführungen ähnlicher Art weder von

pathologischen Anatomen, noch von Klinikern gewürdigt worden und längst der vollen Vergessenheit anheimgefallen seien.

Ich drucke hier die infragestehenden älteren Ausführungen Weigert's wörtlich ab, in dem ich vorausschicke, dass das nachfolgende Citat aus einem Vortrag auf der Naturforscherversammlung in Innsbruck (vor ca. 25 Jahren, also vor der Entdeckung der Tuberkelbacillen) herstammt.

„Gerade in Bezug hierauf" (sc. auf die Benutzung der Lymphbahnen durch das Tuberkelgift) „bestehen wesentliche Differenzen zwischen Erwachsenen und Kindern. Bei Erwachsenen finden wir z. B. so häufig die bekannten tuberkulös afficirten Lymphgefässe von Darmgeschwüren ausgehend, während die zugehörigen Lymphdrüsen relativ geringe Veränderungen zeigen. Bei Kindern hingegen sehen wir oft umgekehrt die Mesenterialdrüsen ungemein stark verkäst, geschwollen, während in den zuführenden Lymphgefässen, ja auch im Wurzelgebiete derselben gar keine Processe zu eruiren sein können. Um Missverständnisse zu vermeiden, will ich gleich bemerken, dass solche Zustände auch manchmal bei Erwachseneuen vorkommen und umgekehrt, aber im allgemeinen sind gerade die starken Lymphdrüsenaffectionen dem frühen Kindesalter eigenthümlich, bei auffallender Intaktheit der zuführenden Lymphgefässe und des Wurzelgebietes derselben. Man möchte demnach meinen, dass das Tuberkelgift bei Kindern viel leichter in die Eintrittspforten der Lymphgefässe an den hier in Betracht kommenden Schleimhäuten eindringt, d. h. leichter resorbirt wird, so dass es auf den letzteren garnicht erst liegen bleibt, bis es bei seiner ja so langsamen Vermehrung seine Wirkungen äussern könnte, während das bei Erwachsenen nicht zutrifft. Ferner könnte man aus dem Angegebenen den Schluss ziehen, dass auch in den Lymphgefässen selbst die Passage zu den Drüsen bei Kindern leichter erfolgt, sodass auch die Ersteren deshalb weniger afficirt werden können. weil das Gift, ohne liegen zu bleiben, bis zu den Drüsen fortgeführt wird. Ob diese Differenzen durch anatomisch-physiologische Verhältnisse oder durch andere Momente bedingt werden, bleibt der Forschung vorbehalten.[1]) Jedenfalls ist das aber nicht etwa, woran noch besonders erinnert werden soll, nur für die Darmschleimhaut und die von ihr abhängigen Drüsen zutreffend, sondern auch für die Bronchien, die Lungen, den Mund, ja die äussere Haut vielleicht. Für die Lungen möchte ich noch speciell darauf hinweisen, dass bei Kindern auffallend häufig die Erkrankung derselben nicht, wie bei Erwachsenen, eine primäre ist, sondern erst von den Bronchial- und Lungendrüsen auf das Gewebe der Lunge per contiguitatem übergreift . . . . ."

Ich kann die melancholische Stimmung Weigert's, angesichts des Drüberwegschreitens über grundlegende Ergebnisse jahrelanger und jahrzehntelanger mühsamer Forschungen Seitens neu in die medicinische Forschung eintretender Arbeiter, durchaus verstehen. Man kann solch'

1) Die hier von Weigert berücksichtigte Möglichkeit wird nach meinen experimentellen Feststellungen vorzugsweise dann zutreffen, wenn es sich um Kinder mit fehlender Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit handelt.

eine Stimmung einigermassen an die Seite stellen dem empörten Gerechtigkeitsgefühl der Bergarbeiter, wenn deren aufreibendes Arbeitsergebniss deswegen „genullt“ wird, weil nicht Alles daran gleichwerthig und dem Arbeitgeber bezw. dem Consumenten gleich nützlich ist!

Diese meine mit Weigert gemachte Erfahrung hat übrigens viel dazu beigetragen, dass ich mich der Mühe unterzogen habe, in den Originalarbeiten älterer, ungerechterweise in der Jetztzeit vernachlässigter Tuberkuloseforscher nach Bausteinen zu suchen, die zur Construktion eines den modernen Bedürfnissen noch genügenden phthisiogenetischen Systems verwendbar sind.

Ob meine eigene quantitative Bewerthung des percutanen und permucösen Tuberkulosevirus-Imports im infantilen Alter der epidemiologischen Wirklichkeit entspricht, ob in der That die alveoläre Lungen-Infektion mit inspirirten Tuberkelbacillen, statistisch betrachtet, verschwindend klein ist im Vergleich mit dem Primär-Import durch das freiliegende und unvollkommen durch epidermoidale und epitheliale Zellkörper geschützte Integumentum commune, ob also im letzten Grunde die tuberkulöse Infektion immer eine Wundinfektion ist, welcher das neugeborene Menschenkind deswegen in tuberkulosedurchseuchter Umgebung fast ausnahmslos anheimfällt, weil bei ihm das epitheliale und epidermoidale Integumentum sich nicht viel anders verhält, wie ein wundgewordenes Integumentum beim erwachsenen Menschen, auf diese Frage werde ich an anderer Stelle näher einzugehen haben.

Hier will ich nur von Neuem darauf aufmerksam machen, dass, wenn einmal erst das Tuberkulosevirus in die Säftemasse eines menschlichen Individuums hineingelangt ist, Thür und Thor der weiteren Verbreitung genügend offen stehen, um unter dem Einfluss tuberkulosebegünstigender accidenteller Faktoren alles das zu machen, was wir an Endausgängen der tuberkulösen Infektion beobachten, auch ohne dass wir hinterher noch mit tuberkulösen Super-Infektionen zu rechnen brauchen.

Für das Zustandekommen der tuberkulösen Lungenerkrankungen ist freilich die primäre Eintrittsstelle für das Tuberkulosevirus nichts weniger wie gleichgiltig. Fast möchte ich glauben, dass eine Erstinfektion mit mässig starkem Tuberkulosevirus im subkutanen Gewebe solcher Körperregionen, die mit dem Brustraum keine direkte Gefässverbindung haben, bis zu einem gewissen Grad immunisirend einwirken kann auf die Organe des Brustraums.

Dagegen wird nach meinem Dafürhalten die perkutane Erst-Infektion der vorderen Gliedmassen, des Kopfes, des Gesichts und des Halses deswegen immer eine ominöse Bedeutung haben, weil danach das Virus zu solchen Lymphdrüsen transportirt wird, nach deren tuberkulöser Erweichung auf kürzestem Wege zum Brustraum führende arterielle Gefässe den Infektionsstoff aufnehmen und in Endarterien der Lungen absetzen können.

Kaum weniger ominös wird die percutane, zur Halsdrüsentuberkulose führende Infektion für den Eintritt einer Granulationstuberkulose der Gehirnhäute sein. Es dürfte hier der Ort sein, daran zu erinnern, dass die oben von mir mitgetheilten Fälle von Basilarmeningitis bei Rindern ihre Entstehung zweifellos den Einspritzungen von Perlsucht-

virus in die Halsgegend ihre Entstehung verdanken, wonach wurstförmige verkäsende Geschwülste sich einstellten, welche zur Verwachsung mit arteriellen Gefässen, die zum Gehirn führen, reichlichste Gelegenheit darboten.

Nachtrag.

Nach dem im September 1905 erfolgten Abschluss der vorliegenden Auseinandersetzungen sind mehrere sehr wichtige Arbeiten publicirt worden, welche meine Lehre von der überwiegenden Bedeutung der tuberkulösen Infektion intestinaler Schleimhäute, im Vergleich zur respiratorischen Tuberkulose-Infektion, vollauf bestätigen. Hervorheben will ich an dieser Stelle die Untersuchungen über den intestinalen Ursprung der Lungentuberkulose von Calmette und Guérin ("Origine intestinale de la tuberculose pulmonaire") und von Vallée ("De la genèse des lésions pulmonaires dans la tuberculose"). Beide Arbeiten sind im Jahrgang 1905 von Pasteur's Annalen (S. 601—624) veröffentlicht.

Vallée fand, dass feinemulsionirte Perlsuchtkultur ohne jede tuberkuloseerzeugende Wirkung in das Lumen der Trachea von jungen Kälbern eingebracht werden kann, während schon die zweimalige Verfütterung von je 150 kcm Milch, die von einer Kuh mit tuberkulösem Euter herstammte, Saugkälber in hohem Grade tuberkulinüberempfindlich und tuberkulös machte. Vier Kälber reagirten 35 Tage nach der Milch-Verfütterung sehr heftig auf Tuberculin, und als sie dann getötet wurden (54, 90, 118 und 146 Tage nach der alimentären Infektion), erwiesen sich bei allen die bronchialen und mediastinalen Lymphdrüsen als tuberkulös. Dagegen war keine tuberkulöse Erkrankung der mesenterialen Lymphdrüsen einwandsfrei nachzuweisen, obgleich die Untersuchung der aus der Bauchhöhle, durch das Zwerchfell hindurch, in die Brusthöhle und zur Pleura führenden Lymphwege es äusserst wahrscheinlich machten, dass die Darmschleimhaut als primäre Eingangspforte für das Virus anzusehen war.

Von besonderem Interesse ist ferner in der überaus lehrreichen Vallée'schen Arbeit der Verlauf eines Versuchs, in welchem nach voraufgegangener Laparatomie die Dosis von je 0,0015 gr von derselben Perlsuchtkultur, die ohne tuberkuloseerzeugende Wirkung in das Lumen der Trachea eingebracht worden war, je einem Kalbe in eine Mesenterialdrüse und in einen Ast der Vena mesaraica eingespritzt worden ist. Beide Kälber bekamen nach 12 tägigem Incubationsstadium hohes Fieber. Das erstere wurde 49 Tage nach der Drüsen-Infektion getötet und liess bei der Autopsie, ausser einer enormen Vergrösserung der inficirten Mesen-

terialdrüse, als einzige tuberkulöse Veränderung eine Hyperplasie der Bronchialdrüsen erkennen. Vallée sagt dazu (S. 623):

„Aussi donc il y a une infection incontestable des ganglions bronchiques, à la faveur d'une inoculation dans un follicule mésentérique, sans que des altérations des ganglions ou des vaisseaux interposés témoignent de l'acheminement progressif du virus."

Das zweite Kalb, welches die Tuberkelbazillen in die Vena mesaraica eingespritzt erhielt, ging 30 Tage später zugrunde an acuter Lebertuberkulose und zeigte bei der Sektion, abgesehen von den Veränderungen in der Leber, unzweideutige Kennzeichen der bronchialen und mediastinalen Drüsentuberkulose.

Vallée hat endlich auf Veranlassung von Roux Tuberkulosevirus in Staubform zur Infektion des Mesopharyngealraumes in der Dosis von mehreren Milligrammen bei 12 Kälbern benutzt. Keines von diesen Thieren hat danach eine Tuberkulose der Lungen, der bronchialen und der mediastinalen Lymphdrüsen bekommen. Wohl aber ging ein Kalb 178 Tage nach der Infektion ein an Inanition, weil die stark vergrösserten und verkästen Retropharyngealdrüsen den Schluckakt erschwerten. Ein anderes nach 208 Tagen getötetes Kalb hatte skrofulös veränderte retropharyngeale und tracheale Lymphdrüsen. Bei einem dritten nach 137 Tagen getöteten Kalb waren auch die cervicalen Lymphdrüsen skrofulös.

Die Retropharyngealdrüsen scheinen bei diesem Infektionsmodus schon sehr frühzeitig vom tuberkulösen Process ergriffen zu werden; denn schon nach 37 Tagen erwiesen sie sich bei einem zum Zweck der Feststellung des Fortgangs der Infektion secirten Kalb deutlich verkäst. Aber wie bei Kindern, so scheinen auch bei Kälbern die skrofulösen Halsdrüsenprocesse wieder rückgängig werden zu können. Dafür spricht die Thatsache, dass von den 12 nasopharyngeal durch Verstäubung von virulenten Tuberkelbacillen inficirten Kälbern 8 am Leben gebliebene Thiere keinerlei klinische Anzeichen einer fortschreitenden Tuberkulose darboten. („Cet essai n'a abouti à une infection durable").

Man wird aus diesem forcirten Inhalationsversuch die Schlussfolgerung ableiten müssen, dass, bei Kälbern wenigstens, zufällig mit dem Luftstrom in die oberen Respirationswege gelangte Tuberkelbacillen nur dann die Gefahr einer allgemeinen tuberkulösen Infektion und Perlsuchtentstehung bedingen, wenn sie in die tieferen Theile des Intestinaltractus hineingelangen.

Vallée selbst bringt diese Auffassung durch folgende Sätze zum Ausdruck (l. c. S. 622):

„L'infection par les premières voies respiratoires ou par la muqueuse bronchique aboutit donc difficillement à la production de lésions des ganglions bronchiques . . . . Au contraire, l'infection par les voies digestives constitue un mode d'inoculation extrèmement favorable à l'apparition de ces lésions."

Eines eingehenden Studiums würdig ist auch die Arbeit von Calmette und Guérin aus dem Pasteur-Institut in Lille, welche eine besondere Bedeutung erhält durch grundlegende Untersuchungen über die differente Wirkung von Tuberkelbazillen verschiedener Herkunft und durch die sorgfältigste Vergleichung ihrer Wirkung auf junge und ausgewachsene Ziegen.

Auch diese Autoren betonen den intestinalen Ursprung der epizootischen Lungentuberkulose.

Nachdem nunmehr die durch so viele Experimental-Arbeiten erschütterte Lehre von der respiratorischen Phthisiogenese mehr und mehr Platz gemacht hat der Lehre von der alimentären Phthisiogenese und der überwiegenden Bedeutung der tuberkulösen Säuglingsinfektion, gewinnt naturgemäss alles; was wir zur anatomischen und physiologischen Begründung dieser Lehre beibringen können, ein erhöhtes Interesse. Im 8. Heft dieser Beiträge habe ich die nach dieser Richtung mir sehr wichtig erscheinenden Untersuchungsergebnisse Disse's, welche inzwischen in „Brauer's Beiträgen" ausführlich mitgetheilt worden sind, im Einverständniss mit dem Autor referirt, und ich habe bei dieser Gelegenheit auch den bedeutendsten unter den Gegnern Disse's auf dem Spezialgebiet der Lehre von der intestinalen Schleimhautentwickelung, Prof. Benda, zu Worte kommen lassen.

In persönlicher Aussprache mit Herrn Prof. Benda habe ich inzwischen zu meiner Freude erkannt, dass inbezug auf die phthisiogenetische Hauptfrage, inbezug auf die Frage nämlich, ob die infantilen Schleimhäute gegenüber der Infektion mit Tuberkulosevirus viel weniger geschützt sind, wie die Schleimhäute erwachsener Individuen, Benda und ich durchaus nicht verschiedener Meinung sind. Ich bin von Herrn Benda autorisirt worden, zum Zweck der Klarlegung der Sachlage den nachfolgenden Inhalt eines an mich gerichteten und vom 16. März 1906 datirten Briefes zu veröffentlichen:

„Ihre Untersuchungen und Theorien haben in so mannigfaltigen Beziehungen in Probleme, die mich seit Jahren beschäftigen, eingegriffen, dass ich in drei Punkten zu einer Stellungnahme gedrängt war, von denen ich mich in zweien gelegentlich publicistisch geäussert habe. Diese betrafen die Tuberkulose-Infektion der Säuglinge und die Struktur des Magen-Darmtractus bei Neugeborenen.

1) Eine eigentliche Differenz besteht zwischen Ihren Angaben und meinen Erfahrungen nur hinsichtlich der Tuberkulose-Infektion der Neugeborenen. Ich habe seiner Zeit auf der Konferenz der Tuberkuloseärzte (1903) darauf hingewiesen, dass die pathologisch-anatomischen Erfahrungen nicht für Ihre Auffassung sprechen, da erstens gerade bei den kleinsten Kindern die primäre tuberkulöse Erkrankung der Bronchialdrüsen überwiegend gefunden wird und dieser Befund auf die Aufnahme der Tuberkel-

bacillen durch den Respirationstractus hinweist, und da zweitens der foudroyante Verlauf, der meistens bei tuberkulösen Infektionen der kleinsten Kinder beobachtet wird, gegen die Annahme einer latenten Tuberkulose bei den Neugeborenen (in Ihrem Sinne) spricht.

Hinsichtlich dieser Einwände muss ich jetzt zugeben, dass sich die Fragestellung erheblich verwickelter gestaltet hat, als mir damals schien. Es ist inzwischen bezweifelt worden, ob die von mir (in Uebeinstimmung mit Cornet) vorausgesetzte ausschliessliche regionäre Beziehung der Bronchialdrüsen zum Respirationstractus zu Recht besteht, oder ob sich die von Weleminsky behauptete (von mir bezweifelte!) direkte Verbindung der Bronchialdrüsen mit dem Digestionstractus bestätigt. Es ist ferner noch immer nicht klar, ob das Ueberwiegen der primären Bronchialdrüsentuberkulose überall Giltigkeit besitzt, oder ob es, wie Heller meint, nur durch ungenügende Untersuchung der Mesenterialdrüsen vorgetäuscht wird, und ob nicht vielmehr überall bei Kindern die Mesenterialdrüsentuberkulose einen wesentlichen Antheil an der Primärerkrankung hat. Selbst wenn eine Einigung dahin erzielt wird, dass in manchen Beobachtungsbezirken die Mesenterialdrüsentuberkulose, in anderen die Bronchialdrüsentuberkulose prävalirt, würde das einen bedeutsamen Beweis für die Bewertung der Fütterungstuberkulose bilden können, wenn sich ergibt, dass in ersteren Beobachtungsbezirken mehr tuberkulöse Milch zur Ernährung benutzt wird. Ich kann daher nicht umhin, meine damaligen Ausführungen hinsichtlich der Primärtuberkulose der Kinder einer Revison zu unterziehen.

2) Hinsichtlich der andern Einwände handelt es sich bei mir nicht um eine Bekämpfung Ihrer Beobachtungen und Theorien, sondern nur um abweichende Beobachtungen meinerseits über einige Punkte, welche Sie zu Hilfshypothesen verwandt haben, und die sehr gut widerlegt werden können, ohne dass die Hauptsachen darunter leiden. Wie ich meine, kann ich sogar vielleicht Ihren Anschauungen eine besser begründete Unterstützung zur Verfügung stellen.

Sie hatten experimentell den Digestionstractus neugeborener Thiere als empfänglicher für Antitoxine und Infektionen befunden, als denjenigen älterer, und wollten diese Thatsache durch die Befunde Disse's über Abweichungen der Schleimsekretion des Magenepithels Neugeborener erklären. Ich habe auf Grund meines Materials behauptet, dass die Angaben Disse's für den menschlichen Neugeborenen nicht zutreffen, und verschiedene Nachuntersuchungen (Becker, v. der Leyen) haben meine Angaben bestätigt, ebenso wie ich selbst bei Wiederholung meiner Untersuchung immer zu dem gleichen Ergebniss komme. Ich kann auch nicht zugeben, dass irgend eine Verschiedenheit der Schleimsekretion an der Magenoberfläche und den Magengrübchen besteht.

Ich habe von vornherein geglaubt, dass der durch Sie und Disse eingeschlagene Weg nicht zu dem von ihnen erwarteten Ergebnis führen wird, weil die Schleimsekretion des Magendarmkanals meines Ermessens

auch beim Erwachsenen nicht ausreicht, um die relative Widerstandsfähigkeit der Schleimhaut gegen Infektionen und die relative Elektion gegenüber Toxinen und Antitoxinen zu erklären. Ich meine, dass diese Eigenschaften der Schleimhaut besser durch die Aktion der Verdauungsenzyme, den Bau der Oberflächenepithelien und endlich durch den grossen lymphadenoïden Apparat der Schleimhaut erklärt werden. Ich sehe besonders die Bedeutung des letzteren beim Erwachsenen darin, dass er als Filter [1]) und oberflächliche Ablagerungsstätte für die eingedrungenen Bakterien dient und einen grossen Teil der letzteren an einer Stelle festhält, wo sie, wie bei Typhus und Tuberkulose, durch Ulcerationen wieder abgestossen werden können.

Von den genannten drei Vorrichtungen sehe ich in der Epithelstruktur keine Abweichung beim Neugeborenen; aber sowohl in dem Bau der Verdauungsdrüsen, wie in der Anordnung und dem Reichtum des peripherischen Lymphapparats. Hinsichtlich der Verdauungsdrüsen habe ich mich bei mehreren Fällen überzeugt, dass die Fundusdrüsen des Magens sehr viel weiter liegen als beim Erwachsenen und dass sie sehr viel kürzer sind. Die Verkürzung betrifft ausschliesslich den eigentlichen Drüsenfundus mit den Haupt- und Belegzellen, während der Drüsentrichter und Hals fast die gleiche Entwickelung wie beim Erwachsenen zeigen. Diese Struktur muss mit einer erheblichen Minderheit der Sekretion verknüpft sein, nicht nur absolut, sondern auch relativ! Es wird also der Kindermagen viele per os eingeführte Stoffe unzersetzt weiter gehen lassen und resorbiren können, die beim Erwachsenen zerstört werden.

Noch wichtiger, und ganz speziell für den Magen-Darmkanal des Neugeborenen, erscheint mir aber das Verhalten der peripheren Lymphknötchen, die ganz sicher nach schon vorhandenen Untersuchungen (Stöhr) beim Neugeborenen erheblich geringer entwickelt sind, und deren Entwickelung schnell fortschreitet. Im Magen der neugeborenen Kinder ist mir ihre geringfügige Entwickelung aufgefallen; im Darm (processus vermiformis) sind schon Lymphknötchen zu sehen, aber erheblich spärlicher als später.

Ich glaube, dass hier die Untersuchung anknüpfen kann, um Ihren Beobachtungen eine gut begründete Unterlage zu geben."

1) Anm. des Verfassers: Für Korpuskula impermeables Filter.

8. Ueber Endarterien und ihre Bedeutung für phthisische Processe.

In Koch's „Aetiologie der Tuberkulose“ findet sich auf S. 33 folgender, schon in anderem Zusammenhange von mir citirte Passus (S. 62):

„Wenn sehr viele Bacillen mit einem Male in's Blut geraten, dann sind die Verhältnisse genau dieselben, wie bei dem Experiment am Kaninchen, welchem Tuberkelbacillen aus der Reinkultur in erheblicher Menge in die Ohrvenen injicirt werden. Es entstehen sowohl bei dem künstlichen als wie bei dem natürlichen Experiment in gleicher Weise Tuberkelknötchen in grosser Anzahl, und zwar vorzugsweise in der Lunge, Milz und Leber. Weshalb grade diese Organe besonders bevorzugt sind, bedarf noch der Aufklärung.“

Mir scheint, dass die experimentellen und autoptischen Arbeiten Aufrecht's sehr geeignet sind, das Dunkel der Prädilektion der hier von Koch genannten Organe grossentheils zu beseitigen.

Aufrecht hat insbesondere die Existenz von End-Arterien verantwortlich gemacht für die Neigung zur Tuberkelbildung. Auf den ersten Blick könnte es so scheinen, als ob deswegen das von Koch aufgestellte Problem keinen intimeren Zusammenhang mit Aufrecht's Studien habe, weil Koch die Leber mit den Lungen und der Milz in einer Reihe nennt, während nach Aufrecht die Leber ein Verhalten inbezug auf die tuberkulösen Neubildungen zeigen soll, welches ganz verschieden ist von dem der Lungen und der Milz. Dieser scheinbare Widerspruch verschwindet aber, wenn man die Sonderstellung der Leber in anatomischer Beziehung — nach den Ausführungen von Cohnheim — genau kennen gelernt hat, und wenn ausserdem berücksichtigt wird, dass Koch sowohl wie Aufrecht die Granulationstuberkulose und die Miliartuberkulose in ihren veröffentlichten Arbeiten nicht scharf unterscheiden.

———

Die Wichtigkeit der Existenz von Endarterien für die Leichtigkeit der Tuberkelbildung und für die Beschaffenheit der gebildeten primären und secundären Tuberkel in einer Reihe von Organen und ihres Fehlens in anderen Organen wird es rechtfertigen, wenn ich wörtlich anführe, was Cohnheim im 1. Bande (1877) seiner „Allgemeinen Pathologie“ (S. 82—85, S. 87/88 und S. 171—175) über diese besondere Form der Gefässendigung sagt:

„Wollen wir jetzt die Folgen der abnormen Widerstandserhöhungen in den Arterien eines Körpertheils für die Circulation desselben genauer untersuchen, so ist zunächst Ein Punkt von einschneidender Bedeutung für den ganzen Vorgang, nämlich ob hinter dem Ort der Widerstandserhöhung, d. h. zwischen dem Hinderniss und den von der betreffenden Arterie versorgten Capillaren, noch ein arterieller Zweig abgeht, der mit einer beliebigen anderen freien

Arterie in unmittelbarer Continuität steht, also eine echte Collaterale, oder richtiger gesagt, Anastomose bildet, oder ob eine solche fehlt. Ist eine solche vorhanden, so gestaltet sich Alles sehr einfach. Denn mittelst dieser Anastomose wird dann das Blut in den jenseits der verengten Stelle belegenen Abschnitt der Arterie übergeleitet, und die Circulation geht nun in den von der betreffenden Arterie gespeisten Capillaren und Venen in regelmässiger Weise vor sich. Dafür ist es, wie auf der Hand liegt, ganz gleichgiltig, ob der abnorme Widerstand in der Arterie gering oder gross ist, d. h. ob sie bloss verengert oder völlig versperrt ist; und ebenso ist es gleichgiltig, ob die Anastomose sogleich hinter dem Hinderniss in die verlegte Arterie einmündet, oder ob dazwischen noch andere seitliche Aeste abgehen: denn in letzterem Falle werden diese ebenfalls ihr Blut von der Anastomose beziehen. Von Bedeutung ist hier allein das Grössenverhältniss zwischen der verlegten Arterie und der Collaterale. Denn je grösser die letztere und je reichlicher die Blutmenge ist, welche sie führt, um so leichter und besonders rascher wird die Ausgleichung geschehen, für die es deshalb selbstverständlich auch günstig ist, wenn der allgemeine arterielle Blutdruck hoch ist und das Herz kräftig arbeitet. Ist dagegen ein ausgesprochenes Missverhältniss zwischen der Grösse der Arterie, deren Blutstrom behindert ist, und der Anastomose, so vermag mindestens im Anfang die letztere nicht so viel Blut in den Verbreitungsbezirk der betreffenden Arterien zu führen, als normaler Weise hineingelangen sollte; es ist die Wirkung der Widerstandserhöhung nicht beseitigt, sondern nur geschwächt, und die Folge ist auch in diesem Falle lokale Anämie, nur etwas geringeren Grades.

Solche Ausgleichung ist vollends unmöglich, wenn das Hinderniss nicht an einzelnen Stellen des Gefässes sitzt, sondern die Arterie in grosser Ausdehnung, über die Anastomose hinaus, resp. die Anastomose mitbetrifft, oder wenn gar die gesammte Arterienverästelung mitsammt den Capillaren davon betroffen ist, und für's Zweite auch dann nicht, wenn zwischen dem Widerstand in der Arterie und deren Capillarbezirk keine Anastomose mehr vorhanden ist, wenn also das Hinderniss sich in einer Endarterie befindet. Ersteres hat statt bei jeder Anämie auf vasomotorischer Grundlage; in welchen Organen letzteres eintreten kann, hängt ganz von der anatomischen Einrichtung ihres Gefässsystems ab: so erinnere ich Sie beispielsweise daran, dass die Aeste der Nierenarterie, ebenso die der Milz nach ihrem Eintritt in die resp. Organe keinerlei Anastome mit einander eingehen.

Auch in diesen Fällen sind die direkten Folgen der arteriellen Widerstandserhöhung für die Circulation des betroffenen Theils ohne Schwierigkeit zu ermessen. Denn die Bedeutung des Widerstandes für die Blutbewegung lässt sich kurz dahin formuliren, dass 1) durch jeden an einer Stelle des Gefässsystems eingeschalteten Widerstand die Spannung in dem diesseitigen Abschnitt wächst; 2) aber jeder Widerstand die lokale Ausgleichung der Druckdifferenzen erschwert; d. h. die Stromgeschwindigkeit verzögert. Je grösser also der Widerstand an einer Stelle, desto grösser ist der Druck vor derselben, und desto weniger Blut strömt in der Zeiteinheit, resp. desto langsamer strömt das Blut an und hinter derselben. Dies auf die Widerstandserhöhung in Arterien angewendet, ergiebt in erster Linie, dass proportional der Grösse des Widerstandes der arterielle Blutdruck steigen muss. Halten wir uns an das Gefässgebiet selbst, in dessen zuführenden Arterien der Widerstand erhöht ist, so

bedarf es auch darüber nach allem Früheren nicht vieler Worte: je grösser der Widerstand, um so weniger Blut wird in die Gefässe eindringen und um so langsamer wird es darin sich vorwärts bewegen. Diese schwache Füllung und langsame Strömung muss statt haben bis zu der Stelle, wo mit dem schwachen Blutstrom ein starker und reichlicher, womöglich verstärkter sich vereinigt. Das aber geschieht bei Abwesenheit arterieller Anastomosen — und insofern bilden auch diese nur einen bestimmten Fall des allgemeinen Gesetzes — bei ihrer Abwesenheit aber, sage ich, geschieht das erst in den Venen, da der Druck in den benachbarten Capillaren nicht im Stande ist, die Widerstände, die das selbst nur schwach gefüllte Capillarsystem darbietet, zu überwinden. Wie weit hiernach das wenig gefüllte und langsam durchströmte Gefässgebiet reicht, dss hängt ganz von dem Sitz des pathologischen Widerstandes ab. Ist lediglich eine kleine Endarterie verengert, so ist das anämische Gebiet um so kleiner, als dann in der Regel gerade die unmittelbar benachbarten Arterien die hyperämischen, fluxionirten sind, mithin sehr früh auch in die zu schwach gefüllte Vene eine solche mündet, in der das Blut mit gesteigertem Druck und Geschwindigkeit fliesst.

Etwas complicirter gestaltet sich die Sache, wenn eine Endarterie, nicht blos verengert, sondern völlig verschlossen ist. Hier wird der Druck in dem Gefässbezirk hinter dem Verschluss gleich Null, mithin kann hier keinerlei Bewegung vorhanden sein, sondern lediglich völliger Stillstand, und zwar, je nach der Schnelligkeit, mit welcher der Verschluss zu Stande gekommen, je nachdem also die Arterien noch successive ihren Inhalt haben entleeren können oder nicht, bei schwächer oder reichlicher gefüllten Gefässen. Dieses Gebiet aber, innerhalb dessen jegliche Spannung fehlt, steht an irgend einer Stelle in unmittelbarer offener Communication mit einer Vene, in welcher das Blut mit zwar geringem, aber doch positivem Druck fliesst, und die nothwendige Folge muss sein, dass aus dieser Vene ein rückläufiger Strom in jenen Bezirk erfolgt, der so lange anhält, bis durch die allmälige Füllung des versperrten Gefässgebiets die Spannung in diesem dem Druck in der communicirenden Vene das Gleichgewicht hält. Das kann freilich der Natur der Sache nach nur ein sehr langsam vordringender Strom sein, und darum ist es möglich, dass, wenn anderweite Hinderungen, z. B. die Schwere, sich ihr entgegenstellen, diese rückläufige Anschoppung ganz ausbleibt oder wenigstens sehr gering wird. Insbesondere aber kann er, wie Ihnen auf der Stelle einleuchten wird, nur dann eintreten, wenn keine Klappen in der Vene sich ihm entgegenstellen. In einem Körpertheil mit gut schliessenden Venenklappen kann darum auch der totale Verschluss einer Endarterie nur das Bild hochgradiger Anämie hervorrufen, während in einem Bezirk, dessen Venen klappenlos sind, die rückläufige Anschoppung einen solchen Grad erreichen kann, dass der ganze Abschnitt, dessen zuführende Arterien versperrt sind, ein gleichmässig und intensiv dunkelrothes Ansehen erlangt.

Blutgefässe, welche selbst und in ihren Vasa vasorum längere Zeit nicht vom Blute durchströmt worden sind, vermögen, um es kurz auszudrücken, das Blut nicht mehr in ihrem Innern zu halten, sondern lassen ihren Inhalt in ganz abnormer Weise nach aussen durchsickern; es ist mithin die Durchlässigkeit ihrer Wandungen, ihre Porosität, eine abnorme geworden. Es gilt dies übrigens, wie ich gleich hier bemerken will, nur von den Capillaren und Venen, nicht von den Arterien, von jenen aber in allen Organen, nur mit dem Unterschiede,

dass die Gefässe der verschiedenen Gebiete mit sehr verschiedener Heftigkeit und Schnelligkeit auf die Ischämie reagiren. Wodurch es bedingt ist, dass die Gefässe des Darms, des Gehirns, der Nieren so bald, die der Muskeln aber so spät erst durch die Absperrung des Blutes beschädigt werden, das ist bislang nicht aufgeklärt; es ist diese Thatsache nur ein neues Glied in der Kette der Erscheinungen, welche darauf hinweisen, wie die Gefässe der verschiedenen Bezirke durchaus nicht gleichwerthig und gleichartig sind in ihrem physiologischen und histologischen Verhalten. Diejenigen aber von Ihnen, welche sich bereits dem Studium der Chirurgie gewidmet haben, brauche ich nicht erst daran zu erinnern, eine wie grosse Wichtigkeit die Widerstandsfähigkeit der Haut- und Muskelgefässe gegenüber der Ischämie in der modernen operativen Technik erlangt hat; denn sie ist es, welche Esmarch es hat wagen lassen, stundenlang einen Kautschukschlauch um eine Extremität zu schnüren, damit er währenddes ohne jede Blutung operiren konnte.

Wenden wir aber diese Erfahrungen noch auf den vorhin erörterten Einzelfall des Verschlusses einer Endarterie mit rückläufiger Venenanschoppung an, so ergiebt sich mit Nothwendigkeit, dass nach einiger Zeit, sobald durch den Mangel arteriellen Zuflusses die Wände der Capillaren und Venen abnorm durchlässig geworden sind, das rückläufig in sie eingedrungene Blut durch ihre Wandungen durchtreten und in die Maschen des umgebenden Gewebes sich infiltriren muss. Unter diesen Umständen füllt sich der betreffende Körpertheil selbst nicht blos im Innern seiner Gefässe, sondern auch um sie herum, strotzend mit Blut, es entsteht eine complette Ausstopfung der Gewebsmaschen mit Blut, oder, wie das gewöhnlich bezeichnet wird, ein hämorrhagischer Infarct. Derselbe ist, wie Sie ersehen, die combinirte Wirkung der Anschoppung durch rückläufigen Venenstrom und der abnormen, durch arterielle Ischämie herbeigeführten Durchlässigkeit der Capillar- und Venenwandungen; wo eines dieser Momente fehlt, kann es keinen echten hämorrhagischen Infarct geben.

„Im Organismus gibt es eine Anzahl Gefässgebiete mit typischen Endarterien, die oft genug Sitz von Thromben werden, so die Pulmonalarterie mit ihrer Verästelung, die A. renalis und lienalis und ihre Zweige im Innern der von ihnen versorgten Organe, die A. centralis retinae und der von Heubner sogenannte Basalbezirk der Hirnarterienverästelung jenseits des Circulus Willisii: auch dürfen wir die Pfortader, resp. deren Verästelung innerhalb der Leber wenigstens in Bezug auf den Verlauf und die Anordnung ihrer Zweige hierherrechnen. Wie verhält es sich nun mit den Folgen der Pfropfbildung in diesen Gefässen? Nun, es giebt gerade hier eine Reihe von Erfahrungen, wie sie gar nicht in besserem Einklang stehen könnten mit den Postulaten der vorhin aufgestellten Sätze. So die unmittelbar tödtliche Wirkung der Embolie solcher Endarterien, deren Bahn auch nur kurze Zeit dem Kreislauf nicht entzogen werden darf. Wenn die Hauptstämme der Lungenarterien auf beiden Seiten durch grosse Pfröpfe verstopft werden, so tritt augenblicklich der Tod ein, einmal weil der Gaswechsel des Blutes in der Lunge mit dem Momente der Embolie aufhört, und dann, weil nothwendiger Weise damit auch die Zufuhr des Blutes zum Gehirn und der Medulla oblongata abgeschnitten ist. Für gewöhnlich handelt es sich in diesen foudroyanten Fällen in der That um embolische Obturation der Hauptstämme oder höchstens der zweiter Ordnung, indess ist es keineswegs ausgeschlossen, dass auch die Verlegung kleinerer Aeste tödtlich wird, wenn die Pfröpfe in eine sehr grosse Anzahl derselben gerathen.

Wer viel mit der Infusion von feinen Aufschwemmungen, z. B. von feinvertheiltem Zinnober, in die V. jugularis experimentirt hat, dem ist sicher manches Thier plötzlich mitten im Versuche geblieben, einzig und allein, weil eine zu grosse Anzahl der allerkleinsten Arteriolae pulmonales verstopft worden ist.

Ist in diesen Fällen keine Möglichkeit vorhanden, dass noch irgend welche anderweiten Folgen aus der Arterienverstopfung sich entwickeln, so liegt das anders bei der Pfropfbildung in den übrigen vorhin genannten Arterien und ihren Verästelungen. Zwar eine Embolie der Arterien, welche die Medulla oblongata speisen, dürfte auch wohl jedesmal sofortigen Tod herbeiführen, nicht aber die Verlegung der andern Hirnarterien und vollends nicht die der A. renalis oder linealis. Die Thrombose oder Embolie einer Arterie des Heubnerschen Basalbezirks hat vielmehr jedesmal eine Nekrose des von der betreffenden Arterie versorgten Gehirnabschnitts zur Folge, eine Nekrose, deren Umfang durchaus der Ausdehnung der Ischämie entspricht, und die sich, worauf ich nachher noch zu sprechen komme, mit Hämorrhagie combiniren kann oder nicht. Ebenso bleibt in der Milz oder Niere die Nekrose desjenigen Abschnitts niemals aus, dessen Arterie durch einen Thrombus verlegt ist, und in der Retina erlischt in demselben Augenblick das Sehvermögen, in dem in die Centralarterie ein Embolus sich eingekeilt hat; auch verfällt die Netzhaut hinterher unabweislich der Atrophie und dem Untergange.

Aber, so gut das Alles auch mit unseren Voraussetzungen stimmt, so habe ich doch vorhin auch die Pfortader Ihnen unter den Gefässen angeführt, welche den Endarterien gleichgesetzt werden müssen. Die Aeste der V. portae geben ganz und gar keine Anastomosen mit einander ein, vielmehr löst sich jede V. interlobularis schliesslich direct in das Capillarnetz der Leberinseln auf: sollte man da nicht die schönste hämorrhagische Infarcirung bei jeder obturirenden Embolie eines Pfortaderzweiges, und vollends bei jeder Thrombose des Pfortaderstammes selbst erwarten? Doch nichts von alledem; Sie können bei einem Hunde durch eine Injection einer groben Chrombleiaufschwemmung oder Wachsemulsion in einen Ast der V mesarairaiea eine ganze Menge grösserer Pfortaderäste verlegen, ohne dass weder bald noch später in der Leber irgend eine Blutung oder anderweite Veränderung sich einstellt, und neben einer Pylethrombose oder Pylephlebitis, mag sie in kurzer Zeit oder mag sie langsam entstanden sein, finden Sie zwar Ascites, aber in der Regel nichts Abnormes an der Leber. Doch hat das seinen guten Grund. Denn die Capillaren der Leberacini werden bekanntlich nicht blos von der Pfortader, sondern auch von der Leberarterie gespeist; aus den Capillaren der letzteren sammeln sich kleine Venen, welche als sogenannte innere Pfortaderwurzeln in die V. interlobulares einmünden. Wird nun aus irgend einem Grunde der Zufluss des Pfortaderblutes zu einer oder etlichen Interlobularvenen gesperrt, so bleibt immer noch der aus den inneren Pfortaderwurzeln, der dann ausreichend ist, Nekrose des Organs und alle schweren Circulationsstörungen in den Leberinseln hintanzuhalten.

In den Lungen dagegen fehlt eine derartige, durch die Gefässeinrichtung gegebene Ausgleichsmöglichkeit, wie dies, ganz abgesehen von allen anatomischen Nachweisen, schon durch die erst angeführte Thatsache der tödtlichen Wirkung ausgedehnter Verstopfung des Pulmonalarteriensystems bewiesen wird. Wie ist es unter diesen Umständen und bei der Abwesenheit jeglicher Anastomosen der Pulmonalarterien unter einander zu verstehen, dass so oft Pfröpfe in kleineren oder grösseren Aesten der

letzteren getroffen werden, ohne dass hinter ihnen irgend Etwas auf eine Kreislaufstörung deutete? Das ist freilich nicht jedesmal der Fall; vielmehr findet man oft genug hinter einer Verstopfung eines Lungenarterienzweiges den typischesten hämorrhagischen Infarct, wie er nicht schöner harmoniren könnte mit dem tödtlichen Effect der Embolie des Stammes. Um aber das Ganze noch räthselhafter erscheinen zu lassen, ist es sogar ganz gewöhnlich, dass in ein und derselben Lunge eine Anzahl Emboli stecken, hinter denen das Lungengewebe intact, und einer oder einige, hinter denen es infarcirt ist, ohne dass die Emboli sich irgenwie ihrer Natur nach von einander unterscheiden. Das kann nicht auf das Vorhandensein oder Fehlen arterieller Anastomosen zurückgeführt werden, denn deren giebt es, um es noch einmal zu wiederholen, in der Verzweigung der A. pulmonalis überhaupt nicht; damit hat aber auch, wie man wohl gemeint hat, die A. bronchialis nichts zu schaffen; denn wenn Sie den Stamm der linken A. pulmonalis bei einem Hund oder Kaninchen ligiren, und veranstalten dann eine Selbstinjection des Thieres mittelst Infusion einer Anilinblaulösung in eine Vene oder Arterie, so erhalten Sie eine Blaufärbung der Bronchien, aber nicht die geringste Injection der Verzweigung der linken Lungenarterien, weder in den Arterien noch Capillaren. Des Räthsels Lösung liegt vielmehr vor Allem in der Besonderheit der Lungencirculation, demnächst auch in der eigenthümlichen Structur des Lungenparenchyms. Ueberall sonst ist, wie Sie sich erinnern, der Widerstand in den engen Capillarbahnen so gross, dass er von dem Druck des in den angrenzenden Haarröhrchens strömendes Blutes nicht überwunden wird, und deshalb, bei Abwesenheit arterieller Anastomosen, die Ausgleichung hinter einem abnormen Widerstande erst in den Venen erfolgt. Die Lungencapillaren dagegen sind erheblich weiter, als die des übrigen Körpers, die Widerstände in ihnen mithin entsprechend geringer; der Art, dass ja schon die Viertelshöhe des Arteriendrucks und noch weniger genügt, das Blut durch sie in die Venen hinüberzutreiben. Hierzu kommen noch die steten Volumsveränderungen der Lunge durch die Athmung, auf deren circulationsbefördernde Wirkung ich schon mehrfach Sie aufmerksam gemacht habe. Durch beide Umstände zusammen wird es ermöglicht, dass *in den Lungen*, abweichend von allen sonstigen Gefässgebieten des Körpers, *Capillaren, deren zuführende Arterien verlegt sind, noch Blut aus den benachbarten Capillaren, deren Arterien offen sind, erhalten*. Das kann freilich nicht viel sein und es kann auch nur langsam und unkräftig in ihnen strömen. Aber wenn auch der Ausfall für das Athmungsgeschäft damit nicht gedeckt wird, so reicht diese geringe Menge langsam strömenden Blutes doch aus, die betreffenden Pulmonalcapillaren und Venen in ihrer Integrität zu erhalten, und *eine weitere nutritive Function hat ja das Pulmonalblut in der Lunge nicht, deren Bronchien, deren Bindegewebe in den gröberen Septa und deren grössere Gefässe ihre Vasa nutritia bekanntlich von der A. bronchialis erhalten*. Dies ist der Modus, durch den so oft die schlimmen Folgen der Verstopfung von Lungenarterienästen abgewendet werden, so lange nämlich der Capillarcirculation nicht eine zu schwere Aufgabe zugemuthet wird. Denn es liegt auf der Hand, dass, wenn der Capillarstrom gar zu schwach ist, z. B. bei rechtsseitigem Fettherz oder anderweiter Herabsetzung der Herzarbeit, oder wenn auf der andern Seite in den Lungenvenen sich noch abnorme Widerstände entgegenstellen, wie bei linksseitigen Herzfehlern, jener Modus unzulänglich wird, und nun der *hämorrhagische In-*

farct entstehen kann und muss. Für diesen aber wird es zugleich ohne Weiteres verständlich, dass er so constant an der Peripherie der Lungen, dicht unter der Pleura und so ungemein selten in der Nähe des Hilus, überhaupt im Innern des Organs getroffen wird: bei der Verlegung eines peripheren Arterienastes fehlt das ganze Capillargebiet an der Basis des ischämischen Bezirks, welches bei der Embolie der centralen Aeste an der Herstellung der Circulation sich hilfreich betheiligen kann."

In letzter Zeit wird der lymphatische Tuberkelbacillen-Transport und die Beziehung verkäster Lymphdrüsen zum Einbruch des Tuberkulosevirus in das Blutgefässsystem von vielen fleissigen und tüchtigen Forschern studirt. Die kritische Würdigung der hierüber in neuester Zeit mitgetheilten Forschungsergebnisse behalte ich mir für später vor. Ich möchte aber nicht unterlassen hier wenigstens die Namen Weleminsky, Hartl und Herrmann, Bartel, Bartel und Stein, Most zu nennen, und aus Grober's Publikation „Die Tonsillen als Eintrittspforten für Krankheitserreger, besonders für den Tuberkelbacillus" die Ausführungen über „retrograden Transport" corpuskulärer Elemente mit dem Lymphstrom in inficirten und entzündlich veränderten Lymphgefässbahnen hervorzuheben (S. 32 ff.), sowie das, was Grober über tuberkulöse Lungenspitzenerkrankung sagt, wörtlich im Folgenden zu citiren:

„Die Versuche haben zuerst gezeigt, dass, wie andere Autoren angenommen haben, korpuskuläre Elemente, Tuschekörnchen wie Mikroorganismen von den Tonsillen in die Halslymphdrüsen gelangen können. Wir haben aber weiterhin die neue Tatsache festgestellt, dass von den Halslymphdrüsen direkte Wege auf die Pleura und an die Lunge führen, und zwar gerade an derjenigen Stelle, wo der häufigste Sitz der primären Ansiedlung der Tuberkelbazillen in der Lunge sich findet. Durch die Beziehungen dieser beiden Tatsachen, der klinisch und der experimentell erhärteten, zu einander, sind die vorliegenden Untersuchungen veranlasst worden. Es scheint mir aus ihnen hervorzugehen, dass die Spitzentuberkulose auf diesem Wege von den Tonsillen über Halslymphdrüsen und Pleuraverwachsungen (lympho-pleurogen) zu der Lungenspitze entstehen kann, und mancherlei Gründe, die hier im einzelnen nicht wiederholt werden sollen, sprechen dafür, dass meistens dieser Infektionsweg gewählt wird. Die klinische Beobachtung lieferte ein reiches Material, das diese Anschauung bestätigte."

Grober legt besonderen Wert darauf, dass die Spitzenheerde gerade unter der obersten Stelle der Pleurakuppe zu liegen pflegen, dass sie der visceralen Pleura immer sehr nahe gelegen sind, dass in älteren Fällen der erkrankte Lungenspitzenheerd einer mit dem costalen Pleurablatt verwachsenen Pleurakuppe anliegt, dass die Verwachsungen an der Lungenspitze sich fast ausnahmslos da finden, wo die untersten Halslymphdrüsen und die Lymphgefässe der Pleura sich bis auf wenige Millimeter nahe sind, dass grade an dieser Stelle, nach voraufgegangener tuberkulöser Halslymphdrüsen-Erkrankung, fibrinöse Niederschläge unter dem Einfluss des Tuberkulosevirus gebildet werden, welche die normalerweise bestehende Diskontiunität überbrücken und schliesslich die Lungenspitze unbeweglich machen.

Erst nach primär entstandenen Verwachsungen an der Lungenspitze komme es dann sekundär zu einer tuberkulösen Erkrankung des Lungenparenchyms (S. 76).

Mir scheint, dass diese Grober'sche Interpretation der tuberkulösen Lungenspitzenerkrankung den Aufrecht'schen Forschungsresultaten nicht widerspricht, vorausgesetzt, dass auch in den von Grober analysirten Fällen die Gefässwanderkrankung und Gefässthrombose im Bereich der adhäsiven Pleuritis in der Nachbarschaft der Lungenspitzen vrhanden gewesen ist.

9. Das tuberkulöse Geschwür (nach der Beschreibung von Lebert und Virchow.)

Zu denjenigen phthisiogenetischen Problemen, deren Diskussion zweckmässig in historischer Beleuchtung vorgenommen wird, rechne ich auch die Entstehung der cavernösen Lungenphthise, den Gewebsschwund unter dem Einfluss lupöser Hauterkrankungen, die tuberkulösen Geschwürsbildungen der mucösen und synovialen Membranen.

Ueber die Genesis der sogenannten Lungencavernen hat Lebert im Jahre 1844 in Joh. Müller's Archiv unter der Ueberschrift:

„Ueber tuberkulöse Lungengeschwüre“

Folgendes mitgetheilt:

„Schon die älteren Aerzte hatten den richtigen Ausdruck Lungengeschwür für die durch Tuberkeln eintretende ulceröse Zerstörung des Lungengewebes.

Dieser Ausdruck scheint uns weit passender, als der der Cavernen, Excavationen, Eiterhöhlen etc. Würde es sich hier um blosse Terminologie handeln. so wäre dies eine überflüssige Bemerkung. Es knüpft sich aber hieran eine der wichtigsten Betrachtungen der Pathologie. So wie wir die Meinung zu bekämpfen gesucht haben, dass Tuberkelerweichung ein Eiterungsprocess sei, so halten wir auch die Entstehung der Lungengeschwüre, und den Ulcerations-Process überhaupt, für durchaus von dem der Vereiterung verschieden. Es ist freilich ausgemacht, dass Eiterung sehr oft mit Verschwärung endet, aber wir sehen auf mehreren Schleimhäuten, namentlich auf der der Bronchien, wie in der Bronchitis und der Broncho-Pneumonie eine bedeutende Menge Eiterkügelchen abgesondert, ohne dass auch nur die Spur von Ulceration stattfindet. Ein gleiches beobachten wir bei dem sogenannten Catarrh des Uterus und überhaupt bei vielen oberflächlichen Schleimhaut-Entzündungen. Auf der andern Seite sehen wir Ulcerationen ohne Eiterung, was besonders bei Darmgeschwüren der Fall, auf welchen wir in der Regel keinen Eiter finden. Hunter hat, wenn ich nicht irre; den Ulcerations-Process als einen besondern Ausgang der Entzündung aufgestellt, Der letzte Grund der Ulceration scheint uns in der für die Circulation eintretenden Unzugänglichkeit kleiner Capillargefässe zu beruhen. Durch den Eiter in Abscessen wird die Circulation in einer gewissen Menge kleiner Gefässchen aufgehoben, und so werden die Theile mehr mechanisch als chemisch zerstört, sie verschwären, weil sie nicht mehr ernährt, dem Organismus fremd, von demselben getrennt und ausgestossen werden. Von der Ulceration zum Brande ist der Uebergang fast ganz unmerklich; hierin liegt die Erklärung der ausgestossenen Zellgewebepfröpfe im Furunkel, die der Bildung künstlicher Geschwüre durch brandige Zerstörung eines Theils der Haut durch Aetzmittel und vieler anderen pathologischen und therapeutischen Verhältnisse. Das Lungengeschwür in den Tuberkeln, welches physiologisch vom Darmgeschwür wenig verschieden ist, entsteht zuerst durch Erweichung des Tuberkelstoffs und Zerstörung des Lungengewebes, theils durch Druck und Ab-

sorption, theils durch Obliteration einer Menge kleiner Gefässe. Dass Eiterung hier mitwirken könne, leugnen wir keineswegs, wohl aber, dass sie der einzige Grund der Geschwürsbildung sei; in wie weit sie in den Lungen eine stete Folge der Ulcerationen ist, werden wir später sehen. Dass übrigens bei allgemeiner Tuberculose eine wahre, selbst nicht unmittelbar von den Tuberkeln abhängende, ulceröse Diathese stattfinde, zeigt das höchst merkwürdige Resultat der Untersuchungen von Louis,[1]) nach welchem in einem Dritttheil der Leichen der Phthisiker Ulcerationen in der Luftröhre und in einem Fünftel im Larynx und an der Epiglottis sich fanden, und pag. 51 bemerkt Louis ausdrücklich, dass diese Geschwüre nicht durch Tuberkeln bewirkt werden. Er drückt sich hierüber folgendermassen aus: „Je n'ai rencontré dans aucun cas, des granulations tuberculeuses dans l'épaisseur où à la surface de l'épiglotte, du larynx, ou de la trachée-artère; en sorte qu'il faut considérer l'inflammation comme la cause excitante la plus frequente des ulcerations qu'on y observe.“ Dass übrigens diese Geschwüre dennoch unter dem allgemeinen Einfluss des Tuberkelprocesses stehen, geht daraus hervor, dass Louis unter 180 Leichenöffnungen anderer Krankheiten im Larynx und der Trachea nur eine Ulceration im Larynx und zweimal Geschwüre im Larynx und der Trachea gefunden hat. Seit dem Jahre 1825, in welchem die erste Ausgabe dieses klassischen Werkes erschien, hat Louis die Wahrheit dieses Satzes dadurch bestätigt, dass er in 500 Fällen von Leichenöffnungen chronischer nicht tuberkulöser Krankheiten keinen Fall dieser Geschwüre gefunden hat (op. cit. pag. 55). Er schliesst natürlich die syphilitischen Krankheiten hier aus.

Um die eigentliche Natur und Bedeutung der verschiedenen bei den Lungengeschwüren eintretenden Momente richtig zu würdigen, ist durchaus die genaue Erkenntniss aller in denselben sich findenden Elemente nothwendig, und diese sind viel mannigfaltiger, als die Untersuchung mit dem blossen Auge vermuthen lässt. Wir müssen hier die innerste flüssige, dann die darunter sich befindende koagulirte Schicht zuerst betrachten, und dann einen Blick auf die eigentliche Wand der Kavernen und des sie umgebenden Lungengewerbes werfen.

1. Die Flüssigkeit, welche die innere Fläche der Lungengeschwüre bedeckt, ist gewöhnlich von gelblichem grauen oder gebröthlichem Ansehen, ziemlichdickflüssig.

Sie besteht aus folgenden Elementen: a) Eigentlicher Tuberkelstoff findet sich in verschiedenen Formen; zuweilen sind die Tuberkelkugeln in ihrer Integrität, meist durch Erweichung aufgedunsen, immer in mehr oder weniger grosser Menge im Zustande des Zerfliessens sich befindend, und so eine mehr feinkörnigte Masse darstellend. Das Lungengeschwür scheint der eigentliche Zersetzungsheerd dieser Tuberkel-Zellen[2]) zu sein. b) Eiterkügelchen finden sich immer in den Excavationen, zuweilen in sehr geringer Menge, wiewohl im Durchschnitt ein Hauptelement der Cavernen-Flüssigkeit ausmachend. Der grösste Theil jedoch des eitrigen Lungenauswurfes kommt aus den Bronchien und nicht aus den Höhlen. c) Zuweilen findet man die kleinen kernlosen eiterähnlichen albuminösen Kügelchen, die vielleicht nichts als unvollkommen gebildete Eiterzellen sind. d) Die grossen Aggregatkugeln von 0,02—0,03 Millim. werden nicht selten durch das entzündlich sich erweichende Lungengewebe abgesondert und der Geschwürs-Flüssigkeit beigemischt. e) In ziemlich bedeutender Menge findet man eitrigen Schleimsaft, durchsichtig, sehr klebrig und faden-

1) Louis, Recherches anatomiques, pathologiques et therapeutiques sur la phthisie. 2me édition. Paris 1843. pag. 47—51 et pag. 178.

2) „Die dem Tuberkel eigenthümlichen Tuberkelzellen haben einen Durchmesser von 0,005 bis 0,01 mm; sie sind von unregelmässiger Form, keine Kerne, aber Molekularkörnchen in ihrer Substanz enthaltend. Wasser, Aether und schwache Säure alteriren sie fast nicht, concentrirte Alcalien, Liq. amonii caustici und Liq. kali caustici lösen sie vollkommen auf. Sie enthalten Körperchen, welche gewöhnlich unregelmässig eckig und polyedrisch sind, mit meist abgerundeten Kanten und Winkeln, was man besonders deutlich sieht, wenn man sie mit Wasser oder Blutserum verdünnt schwimmen lässt.

Die Dimensionen der Tuberkelzellen sind mannigfachen Variationen unterworfen, welche jedoch weder von den verschiedenen Organen, noch vom Unterschiede des Alters abhängen. Man erkennt sie am leichtesten im gelben kruden Tuberkel. Ihre Farbe ist hellgelblich. Ihr Inneres ist durchaus unregelmässig (fleckig, nebelartig).

Die Tuberkelkörperchen sind auf einer niedrigen Entwickelungsstufe stehen gebliebene Zellen.

Die Ansicht, dass Tuberkelsubstanz eine Modification des Eiters sei, wird durch **das Mikroskop auf das Bestimmteste widerlegt.**

Die Tuberkelkörperchen unterscheiden sich von unvollkommenen Eiterkugeln durch die sphärische Form der letzteren und durch grösseren Durchmesser derselben;

ziehend. f) Blutkügelchen sind bei den in Excavationen durch Anfressung der Capillaren nicht seltenen Blutungen oft den verschiedenen Elementen beigemischt. g) Häufig findet man ziemlich gut erhaltene Lungenfasern; oft in hinreichendem Umfange, um intakte, mit Tuberkelkörperchen gefüllte Areolen, zu zeigen. h) Schwarzes Pigment findet sich oft in dieser Flüssigkeit und theilt ihr eine graue Färbung mit. i) Epithelium findet sich darin gewöhnlich in ziemlicher Menge, theils Pflaster-Epithelium, Blättchen und isolirte Zellenkerne, theils Cylinder-Epithelium und sogar Flimmerzellen. k) Zweimal haben wir Krystalle, namentlich dreikantige Prismen im Innern der Höhlen gefunden. l) Einmal endlich eine Menge Fettgewebe und unter andern ein ganzes Stück aus aneinander liegenden 0,015—0,02 Millim. grossen Fettzellen zusammengesetzt gefunden.

---

von vollkommenen Eiterkugeln durch die in letzteren vorkommenden Kerne, von Krebszellen endlich deutlich dadurch, dass letztere zwei- bis viermal so gross, aus einer Zellenmembran, einem grossen deutlichen Kerne, und oft noch aus Nucleolis bestehen.

Bei der Erweichung des Tuberkels wird die Bindemasse flüssig, die Körperchen runden sich ab, ihre dichte Aneinanderlagerung hört auf, sie werden aufgedunsen und erscheinen daher grösser; dies ist jedoch kein Wachsen, sondern beginnende Zersetzung.

Der den erweichten Tuberkel umgebende Eiter hat seinen Ursprung nie im Tuberkel selbst, sondern stets in den ihn unmittelbar umgebenden Theilen.

Das Mikroskop kann in zweifelhaften Fällen entscheiden, ob man es mit erweichten Tuberkeln, oder mit dicklichem Eiter, oder mit dem Gemische beider zu thun habe.

Der Eiter scheint die Tuberkelkörperchen schnell zu zersetzen, und so sie in ihrer Individualität erkenntlich zu machen."

Virchow spricht sich in seinem Geschwulstwerk Band II, S. 637 und 638 folgendermassen über die Lebertzellen und Lebertkörperchen aus:

„Das specifische Tuberkelkörperchen, wie es namentlich durch Lebert hingestellt wurde, ist nicht das ursprüngliche Element, sondern ein durch käsige Metamorphose gänzlich verändertes, geschrumpftes, zum Teil fettig degenerirtes, atrophisches oder ganz und gar abgestorbenes Gebilde. Da es nicht bloss aus wirklichem Tuberkel, sondern auch aus käsigem Eiter, käsigem Drüsenskrofel und anderen ganz differenten Gebilden, z. B. selbst aus Krebs, genommen wurde, so hatte es keinen anderen Wert, als dass es den Nachweis lieferte, dass der käsige Zerfall aus verschiedenen Elementen gleichartige Zersetzungsprodukte förderte."

Virchow seinerseits benutzt den Ausdruck „Tuberkelkörperchen" in ganz anderem Sinne, wie Lebert, wie man aus seinen Auseinandersetzungen auf S. 635 ff. im II. Bande seines Geschwulstwerkes entnehmen kann. Es heisst daselbst:

„Der wahre Tuberkel ist organisirt, wenngleich nicht vascularisirt; er ist organisirt, in dem modernen Sinne des Wortes: er hat eine zellige Zusammensetzung ...

Der „kleine Knoten" (Tuberculum) besteht aus einer, in der Regel aus Bindegewebe oder einem verwandten Gewebe (Mark, Fett, Knochen) hervorgehenden Wucherung. Man studiert sie daher am besten an solchen Teilen, welche aus möglichst einfachen Geweben zusammengesetzt sind, namentlich serösen Häuten und Pseudomembranen, nächstdem an Drüsen mit gut ausgebildetem Stroma, namentlich Leber und Niere, am schwierigsten an Organen mit sehr feiner Zwischensubstanz, wie Lunge oder Gehirn. Wählt man Organe, wie die letzterwähnten, so kann man leicht katarrhalische Zellen aus der Lunge, Ganglienzellen oder Körner aus dem Gehirn dem Tuberkel zurechnen. Die junge Wucherung sieht anfangs wie eine Granulationsbildung aus: sie enthält in sich sehr weiche, gebrechliche Zellen. Letztere sind ausserordentlich leicht verletzbar und man findet daher bei der Untersuchung oft blos „freie" Kerne, ähnlich wie das auch in den normalen Lymphdrüsen der Fall ist. Das eigentliche Tuberkelkörperchen ist eine wirkliche Zelle, und weder ein blosser Kern, noch ein solider Körper. Wie die leukämischen, typhösen und scrofulösen Zellen, gleicht sie im Wesentlichen den Lymphdrüsen-Elementen: es ist eine Rundzelle von sehr wechselnder Grösse, meist kleiner als farblose Blutkörperchen, hie und da jedoch auch grösser, bis um das Doppelte und Dreifache. Der Zellkörper ist farblos, durchscheinend, schwach granulirt, und wie gesagt, leicht verletzbar, so dass er durch Druck und Schnitt, durch Zusatz von Wasser und anderen Flüssigkeiten leicht zertrümmert wird. Im Innern der vollentwickelten Zellen findet sich ein einfacher, kleiner, ziemlich homogener, öfters glänzender Kern, der jedoch manchmal grösser, deutlicher körnig und mit Kernkörperchen ausgestattet ist. Grössere Zellen enthalten manchmal zwei und mehr, ja bis zu 12 Kerne und noch darüber; diese mehrfachen Kerne sind oft klein, mehr glatt, jedoch nicht immer in derselben Zelle von gleicher Grösse und zuweilen umfangreich und körnig. Zwischen diesen Zellen oder Kernen liegen kleine, netzförmige Anordnungen von bindegewebigen Fäden, zuweilen auch Gefässe, obwohl diese meistens nicht neugebildet sind, sondern zu den alten Gefässen des Teiles gehören."

2. Unter dieser dicklichen, aus sehr verschiedenen Theilen zusammengesetzten Flüssigkeit findet man nicht immer, aber doch häufig Pseudo-Membranen, grössere zusammenhängende Häute bildend, von elastischer Konsistenz, gelblich, eine geschichtete faserig aussehende Structur zeigend, und gewöhnlich noch Eiterkügelchen in mehr oder weniger grosser Menge einschliessend. Sie scheinen hauptsächlich aus koagulirtem Faserstoff mit Eiter-Elementen zu bestehen; zuweilen ist ihre Consistenz geringer, und sie haben alsdann ein gallertiges Ansehen. Sie umkleiden selten die ganze innere Wand einer Höhle. Sie hängen gewöhnlich nicht mit den darunter liegenden Geweben fest zusammen, und zeigen keine neue Gefässbildung.

3. Das weitaus wichtigste Element des Innern der Lungengeschwüre ist die unter den Pseudo-Membranen gewöhnlich sich befindende, organisirte Eiterhaut (membrana pyogena). Dieselbe ist fest mit dem darunter liegenden Lungengewebe durch Vascularität verbunden und zeigt ein röthliches, sammtartiges, gefässreiches Ansehen auf seiner den Pseudo-Membranen zugekehrten Oberfläche. Durch das Mikroskop erkennt man in derselben eine Menge von Kapillargefässen, welche uns jedoch nie eine eigenthümliche abgesonderte Cirkulation zu haben schienen, sondern mit den darunter liegenden Lungengefässen zusammenhängen. Die Substanz der Membran, das Substratum dieser Gefässe, hat eine undeutliche faserige Structur mit einer Menge zwischen den Fasern sich befindenden kleinen Kügelchen. Bei überwiegendem Fasergewebe und geringer Vascularität kann sie zuweilen ein knorpelartiges Ansehen bekommen, und ist so oft mit Knorpelgewebe verglichen worden, von welchem sich jedoch keine Spur in derselben vorfindet.

Zuweilen existirt diese neugebildete organisirte Haut in ziemlich bedeutender Ausdehnung und umkleidet fast die ganze innere Oberfläche bis an die Bronchien, mit deren Schleimhaut sie eine gewisse Aehnlichkeit hat. Gewöhnlich aber wird ihre vollständige Organisation durch die immer neu unter ihr aus dem Blute sich aussondernden Tuberkeln gestört, und ihr Gewebe zerrissen, was wir oft zu beobachten Gelegenheit hatten. Vollstandig organisirt fanden wir sie in Lungengeschwüren, welche in der Heilung begriffen waren, und im Allgemeinen sehen wir die Bildung dieser organisirten Baut als ein Heilbestreben der Natur an, um einerseits das durch Ulceration der Einwirkung der Luft ausgesetzte Lungengewebe bedeckend zu schützen, andererseits die so abgesonderte Höhle durch Vernarbung zu heilen.

4. In dem Lungengewebe, welches unmittelbar unter dieser organisirten Haut sich befindet, existirt oft eine ziemlich bedeutende Menge von neugebildeten Zellfasern und von in dieselben übergehenden geschwänzten Körpern. Besonders findet sich dieses Gewebe unter der verdickten Pleura, zwischen welcher und der Oberfläche der Höhle oft nur eine sehr geringe Gewebe-Schicht existirt.

5. Das Lungengewebe endlich, welches die Höhlen umgiebt, ist gewöhnlich in einem mehr oder weniger gereiztem Zustande und enthält meistens eine Menge kruder frisch ausgesonderter Tuberkeln theils in dem Zustande der grauen Granulation, theils in dem des gelben Tuberkelstoffs. Diese Nachschübe von Tuberkel-Eruption sind es besonders, welche den Heilungsprocess der Lungengeschwüre hindern, und die bildende isolirende Haut stets von neuem durchbrechen und zerreissen, und das Gewebe, in welchem sie abgelagert sind, immer weiter

fortschreitende Eruption neuer Knötchen neben und unter dem Geschwür, ein unverkennbares Anzeichen des infectiösen Charakters, begünstigt die Unterhaltung und Vergrösserung der Ulceration. Ja nicht selten bilden sich sogar neue Knötchen in der Narbe selbst und ihre Erweichung zerstört von Neuem, was eben erst gewonnen zu sein schien. So erklärt sich der überaus rebellische Gang der Krankheit, die Neigung zur Phthisis, selbst in den Fällen, wo kein inneres Parenchym ergriffen ist, das trostlose Recidiviren nach schon begonnener Heilung. Glücklicherweise ist dies wenigstens nicht ausnahmslos der Fall; vielmehr giebt es auch grosse Sekundärgeschwüre, z. B. im Darm, welche schliesslich sich reinigen und vernarben. Jedoch ist auch diese Vernarbung nicht ohne Gefahren, denn sie bringt nicht selten die Striktur des betroffenen Kanals mit sich.

Aehnliche Vorgänge der Miliar-Eruption und Ulceration kommen auch an den Synovialhäuten vor, am häufigsten am Kniegelenk, und bilden hier eine der hartnäckigsten Formen des sogenannten Tumor albus. Auch an den serösen Häuten, zumal an Brust- und Bauchfell, werden sie zuweilen gefunden, obwohl in der Mehrzahl der Fälle die tuberculöse Pleuritis und Peritonitis ohne Ulceration tödtet. An den Hirnhäuten habe ich ulceröse Formen der Art nie gesehen. Der ursprüngliche Grund der ungemeinen Häufigkeit von Otorrhoe, Perforation des Trommelfells und cariöser Zerstörung des Felsenbeins bei Scrofulösen und Schwindsüchtigen ist noch nicht genügend untersucht; indess dürfte wohl ulceröse Tuberculose des mittleren Ohres dabei mit in Betracht kommen."

Virchow bezeichnet den tuberkulösen Zerstörungsprocess an den Gelenkoberflächen als Lupus articularis. Vielleicht empfiehlt es sich noch mehr, von einem Lupus subsynovialis, im Gegensatz zum Lupus cutaneus, zu sprechen, und als dritte Art einen Lupus submucosus zu unterscheiden. Nicht die Epidermis, die Epitheldecke der Gelenkoberfläche und der Schleimhäute fällt dem tuberkulösen „Fress" Process leicht anheim; vielmehr sind die Epithelien in ganz auffallender Weise überall zum Widerstand gegen den tuberkulösen Zerstörungsprocess befähigt, und wo sie schliesslich infolge des Untergangs der sie ernährenden Gefässe doch absterben, da ergänzt sich in der Regel bald von den Seiten her der Epitheldefekt, und mir scheint, dass grade die tuberkulösen Geschwüre eine grosse Neigung besitzen, sich mit einer epithelialen Schutzdecke zu überhäuten. Immer sind es die Bindegewebstheile, welche dem fortschreitend lupösen Process zum Opfer fallen, sodass man mit Recht von einem subsynovialen und submucösen Lupus sprechen könnte.

Wenn meine Annahme richtig ist, dass der von Lebert beschriebene Geschwürsprocess in den Lungen in der Regel vom submucösen Gewebe der kleinen Bronchialäste seinen Ausgang nimmt, so würde man Virchow's klassische Analyse des Harnblasen-Lupus in den wesentlichen Zügen auch auf die sogenannten Lungencavernen übertragen können.

Dass die Annahme des Beginns phthisischer Lungentuberkuloseerkrankungen an Bronchialästen nichts praejudicirt über den Import-Modus für das Tuberkulosevirus, dass sie insbesondere durchaus nicht die weitere Annahme einer bronchogenen Primär-Infektion involvirt, dafür kann ich das Zeugniss von J. Orth anrufen, der am 10. II. 1904 in der Berliner medicinischen Gesellschaft sich folgendermassen ausgesprochen hat: „Es ist ungeheuer schwierig, und man muss dabei

äusserst vorsichtig sein, um über den Gang der Tuberkulose aus den anatomischen Befunden einen sicheren Schluss ziehen zu wollen. Es ist bei der Tuberkulose wie beim Krebs. Diese Schwierigkeiten in der Feststellung des Ganges der Tuberkulose gelten nun auch ganz besonders für die Lunge. Wenn wir eine phthisische Lunge untersuchen und uns diejenige Stelle zur Untersuchung auswählen, wo die jüngsten Veränderungen sind, so kann man fast stets nachweisen, dass die Processe von den Bronchien ihren Ausgang nehmen. Ich habe in einem Referat über die Wirkungen des Tuberkelbazillus, das ich im Auftrage der Pathologischen Gesellschaft auf der Naturforscherversammlung in Hamburg erstattet habe, auf diesen Punkt schon die Aufmerksamkeit besonders gerichtet, um gegen die Ansicht von Aufrecht anzukämpfen,[1]) dass in der Lunge die tuberkulösen Veränderungen von den Blutgefässen ihren Ausgang nehmen. Es ist zweifellos, dass auch von den Blutgefässen eine tuberkulöse Veränderung ausgehen kann. Ich rechne mir das Verdienst zu, zuerst darauf hingewiesen zu haben, dass es eine Tuberkulose der Intima der Blutgefässe speziell in der Lunge gibt. Allein diese Tuberkulose spielt eine untergeordnete Rolle. Der Regel nach sieht man an den jüngsten Stellen eine Veränderung der Bronchien, wobei die Bronchien schon ganz verkäst und ohne Kernfärbung sein können, während die Arterien noch durchgängig sind, vielleicht nur eine ganz kleine Verdickung ihrer Wandungen darbieten. Also bei der fortschreitenden Tuberkulosis sind es die Luftwege; aber natürlich um Inhalationstuberkulose handelt es sich da nicht, denn die Bazillen sind ja schon in der Lunge, sie werden nur auf den Luftwegen in der Lunge oder auf den Lymphwegen weiter verbreitet. Aber die Lufträume sind es, die ganz besonders dabei verändert zu sein pflegen. Nun können wir aber aus dem Fortschreiten der Tuberkulose natürlich keinen Rückschluss ziehen auf den Beginn derselben," und:

„Man kann die Frage, wie die Tuberkulose in der Lunge beginnt, an den alten Phthisen nicht mehr feststellen, man muss versuchen, die Feststellung an solchen Präparaten zu machen, wo man wirklich ganz frische primäre tuberkulöse Veränderungen in der Lunge hat, und die haben wir bei der acuten Miliar-Tuberkulose. M. E. können wir nur durch die Untersuchung der Lunge mit acuter Miliar-Tuberkulose eine begründete Vorstellung über den ersten Beginn der Tuberkulose in der Lunge gewinnen und gerade die acute Miliar-Tuberkulose ist deswegen m. E. so interessant, weil bei ihr die Inhalation ausgeschlossen ist. Bei ihr handelt es sich um eine hämatogene Infektion, bei ihr sind durch den Blutstrom die Bazillen in die Lungen gekommen,

Wie ist nun der Befund in der Lunge bei der acuten Miliartuberkulose? Wir haben erst ganz vor Kurzem einen sehr interessanten Fall zur Sektion gehabt, der auch klinisch interessant war, denn es war die Diagnose zweifelhaft. Ja die Erscheinungen waren so, dass man sich für die Diagnose Typhus entschied, und als wir die Sektion machten, war es kein Typhus, sondern es war eine ganz acute, unter den Erscheinungen einer acutesten Infektion verlaufende Miliartuberkulose mit ganz kleinen Herdchen in der Lunge, und die Untersuchung dieser Lunge hat ergeben, dass zahlreiche kleine Herdchen in der Mitte einen kleinsten Bronchus, einen Bronchiolus oder einen Alveolargang enthielten, mit käsigen tuberkulösen Massen gefüllt, um sie herum Alveolen mit einem

1) Aufrecht hat die Angriffe Orth's in „Pathologie und Therapie der Lungenschwindsucht" S. 27 zurückgewiesen.

käsigen pneumonischen Prozesse; und das war eine hämatogene Tuberkulose der Lunge. Denken sie sich nun, dass ein solcher Herd grösser geworden wäre, dass ein solcher Herd weiter gewachsen wäre, so hätten wir eine Bronchialtuberkulose in der Lunge gehabt mit käsiger Pneumonie, eine Bronchopneumonie ganz ohne allen Zweifel, und das wäre eine hämatogene Tuberkulose und keine Inhalationstuberkulose".

Dass in dem von Orth beschriebenen Fall, in welchem von alten Heerderkrankungen in der Lunge nicht die Rede ist, die Tuberkelbacillen auf dem Wege des Blutstroms der Pulmonal-Arterie in das submucöse Gewebe kleinster Bronchialäste abgesetzt worden sind, ist zum mindesten äusserst wahrscheinlich, und dass, um eine tuberkulöse Erkrankung zu machen, das Virus durch die Gefässwand hindurchbefördert sein muss, scheint mir eine fast unabweisbare Schlussfolgerung zu sein.

Warum nun aber gerade in den Lungen im Anschluss an das Hineingelangen von Tuberkulosevirus in die Blutbahn die Lokalisierung mit Vorliebe erfolgt, und warum gerade hier so häufig es zur tuberkulösen Geschwürsbildung, zur lupösen Tuberkulose, kommt, das ist eine Frage, die nach meinem Dafürhalten Niemand bis jetzt besser beantwortet hat, wie Aufrecht. Aufrecht hat gezeigt, dass insbesondere da, wo Cohnheim-sche Endarterien die Blutzufuhr zum Gewebsparenchym besorgen, unter dem Einfluss des Tuberkulosevirus ausserordentlich leicht und häufig Gefässwandalterationen, beginnend mit der oben von Orth erwähnten Wandverdickung,[1]) sich einstellen.

Welche Folgen die dadurch bedingten Veränderungen der Blutströmung und der Gewebsernährung im Allgemeinen haben, wissen wir aus den epochemachenden Arbeiten Cohnheim's über das Zustandekommen der entzündlich-exsudativen Processe. Aufrecht's Verdienst ist es, die Bedeutung der von einer tuberkulösen Gefässwanderkrankung abhängigen Exsudationsprocesse für die käsige Gewebsmetamorphose gezeigt zu haben.

Für die Entstehung einer epiphlogotischen Tuberkeleruption und Verkäsung kann eine tuberkulöse Gefässerkrankung das primum movens sein, ohne dass die Durchgängigkeit des erkrankten Gefässes dauernd aufgehoben zu sein braucht, und ich kann mir vorstellen, dass in dem oben von Orth citirten Fall die „kleine Verdickung" der Arterienwand genügt hat zur Herbeiführung solcher Blutstromveränderungen, welche nach Cohnheim eine exsudative Entzündung, und nach Aufrecht eine käsige Metamorphose des entzündlichen Exsudats (epiplogotische Tuberkulose) bedingen, falls in dieses Tuberkelbacillen hineingelangen.

Es braucht nicht einmal zu mikroskopisch erkennbarer Arterienwand-Tuberkulose zu kommen nach einer Alteration des Gefässes durch entzündliche Prozesse in der Nachbarschaft, speciell durch entzündliche Processe an benachbarten Lymphdrüsen, welche käsig metamorphosirt worden sind, um die Gefässwand für Tuberkelbacillen durchlässig zu machen. Das beweisen die auf Veranlassung von Aufrecht durch Gördeler angeführten Untersuchungen, welche im Aufrecht'schen Buch folgendermassen beschrieben werden.

„Gördeler hatte bei mehreren Fällen von akuter allgemeiner Miliartuberkulose, nach Herausnahme der Lunge und des Herzens in toto, von den Herzhöhlen aus Lungenarterie und Lungenvene, sowie deren Aeste aufgeschnitten, diejenigen Stellen, wo Mediastinaldrüsen an der Gefäss-

1) Cfr. Lebert S. 65.

wand fest adhärirten, herausgenommen und aus denselben nach entsprechender Härtung und Einbettung in Paraffin Mikrotom-Querschnitte durch Drüse und Gefässwand hindurch angelegt. Auf diese Weise ist es geglückt, zunächst den Nachweis zu führen, dass von den einzelnen, käsige Herde enthaltenden Mediastinaldrüsen aus Tuberkelbacillen die in ihrer histologischen Structur vollkommen unversehrte Wand des Gefässes bis zur Innenfläche hinein durchsetzten. In einem Präparat fand sich sogar ein Bacillus in einer Gefässendothelzelle.“

Es verdient besonders hervorgehoben zu werden, dass sowohl Lebert, wie Koch und wie Gördeler, die Wandung solcher Arterien, welche in tuberkulöses Gewebe eingelagert gefunden wurden, als wenig oder nicht verändert beschrieben haben. Das schliesst nicht aus, dass die Gefäss-Intima, worauf Orth später aufmerksam gemacht hat, alterirt ist. Immerhin ist die Gefässalteration nicht gross genug gewesen, um die Blutcirculation zu unterbrechen, trotzdem die Gefässwandung für den Eintritt des Tuberkulosevirus von aussen nach innen durchgängig geworden war.

Ich werde an anderer Stelle auf Grund von eigenen Untersuchungen den Beweis dafür zu liefern versuchen, dass Vieles, was unter dem Namen „acute Miliartuberkulose“ beschrieben worden ist, in das Gebiet der „Granulationstuberkulose“ hineingehört, bei welcher nicht intakte Tuberkelbacillen, sondern Granulationstuberkel und graue tuberkulöse Infiltration erzeugende Granula von Tuberkelbacillen die Gefässwand durchdringen, ohne mehr als einen Quellungszustand der Gefässintima dabei zu bewirken.

Aber auch da, wo nachgewiesenermassen lebende Tuberkelbacillen in ein arterielles Gefäss hineingelangen und im Ernährungsgebiet dieses Gefässes eine wirkliche Miliartuberkulose im Laënnec'schen Sinne produciren, muss nicht nothwendiger Weise die Arterie an der Stelle, wo der Bacillenimport vor sich gegangen ist, eine unheilbare Wandalteration erleiden. Selbst die Stellen der in die Capillaren übergehenden kleinsten Gefässverzweigungen, an welchen die Bacillen zur Bildung von miliaren Tuberkeln mit weisslichem Kern die Veranlassung zu geben, müssen nicht nothwendiger Weise Ausgangspunkte für Verkäsung und Geschwürsbildung werden. Diese Consequenz ergibt sich vielmehr erst dann, wenn diese Stellen infolge von mehr oder weniger lang andauernden Circulationshindernissen dem aërobiotischen Ernährungsmodus entzogen werden und fermentativen Zersetzungen anheimfallen. Ich glaube nämlich geradezu es als ein gesetzmässiges Phänomen bezeichnen zu dürfen, dass die sogenannte „käsige“ [1]) Metamorphose nur da sich einstellt, wo tuberkulös inficirte Gewebsbestandtheile dem belebenden Einfluss des Oxyhämoglobins nicht zugänglich sind.

1) Was man in tuberkulös degenerirtem Gewebe Käse nennt, hat, nach den auf meine Veranlassung von Dr. Much ausgeführten farben-analytischen Untersuchungen, mit eigentlichem Kasein-Käse gar nichts und mit fettigen Käsebestandtheilen nur wenig zu thun. Die specifisch-tuberkulöse, käseähnliche Substanz hat vielmehr eine amyloide Constitution im chemischen Sinne dieses Wortes.

Drittes Kapitel.
(Aktuelle phthisiogenetische Probleme).

Inhalts-Angabe.

1. Einleitung.

Nach einem Vortrag, gehalten am 8. Februar 1906 zu Berlin, im Deutschen Landwirthschaftsrath

über

Hygienische Milchgewinnung und Rindertuberkulosebekämpfung.

M. H.! Rindertuberkulosebekämpfung und hygienische Milcherzeugung sind zwei Aufgaben, an deren glücklicher Lösung alle Bevölkerungsschichten im Staate beteiligt sind, nicht bloss die Viehzüchter und die Milchproduzenten. So sehen wir denn auch, wie auf menschenärztlichen und tierärztlichen Kongressen, in landwirtschaftlichen Versammlungen, in Wohlfahrtsvereinen privatlicher Natur und in staatlichen Beratungen diese beiden Themata fortgesetzt auf der Tagesordnung stehen. Ich kann selbstverständlich in einem kurzen Bericht nicht alles berühren, was sich zu diesen beiden Problemen sagen lässt. Ich muss mich darauf beschränken, in kurzen Zügen das auseinanderzusetzen, was ich in eigenen Untersuchungen auf diesem Gebiete Nützliches und Neues gefunden zu haben glaube.

M. H.! Das Rindertuberkuloseproblem hat, wie sich leicht erkennen lässt, zwei verschiedene Seiten: eine ökonomische, die vorwiegend die Landwirtschaft und die Staatswirtschaft angeht, und eine sanitäre, die jedermann im Volke interessieren muss.

Ökonomisch betrachtet, richtet die Rindertuberkulose einen Schaden an, der in allerneuster Zeit in Frankreich berechnet ist auf jährlich 30 Millionen Franken. Mir sind dann ferner die Unterlagen bekannt für eine Aufstellung im Grossherzogtum Hessen, die der bekannte Obermedizinalrat Professor Lorenz gemacht hat. Er berechnet für die ca. 300000 Rinder des Grossherzogtums Hessen einen Einnahmeausfall allein aus der Fleischausnutzung von 500000 Mk. jährlich. Das sind Zahlen, die in ihrer Wichtigkeit jedermann in die Augen springen müssen, und man kann nicht sagen, dass es eine Übertreibung ist, wenn behauptet wird, dass die Rindertuberkulose der Landwirtschaft aufliegt wie eine harte und dabei pro nihilo geleistete Steuer von mindestens 1% des gesamten Umsatzes von Fleisch und Milch, soweit das Rindvieh in Betracht kommt. Nach den mir bekannt gewordenen Zahlen beträgt dieser jährliche Umsatz des Deutschen Reiches mehr als 2½ Milliarden Mark. Dabei kommen wir, wenn wir den durch die Perlsucht bedingten Schaden zu 1% berechnen, zu der Summe von 25 Millionen Mark jährlich — eine Summe, die mit der französischen Berechnung ziemlich genau übereinstimmt.

Die Rindertuberkulose begnügt sich aber nicht mit dem Geldtribut, mit einem Tribut, der sich in Geldwert umrechnen lässt, sie fordert ausserdem einen Tribut, der noch schwerer zu ertragen ist, an Menschenopfern, und zwar aus zweierlei Gründen. Einmal deswegen, weil sie namentlich in der frühesten Kindheit auf die Säuglinge

dadurch Schwindsuchtskeime überträgt, dass die Milch von tuberkulösen Tieren für die Ernährung vieler Säuglinge benutzt werden muss. Ferner aber spielt sie eine grosse Rolle in der menschlichen Säuglingssterbe; denn die Milch von tuberkulösen Kühen ist im Rohzustand als Ersatz für die natürliche Ernährung der menschlichen Säuglinge nicht brauchbar, eben wegen der Gefahr der Tuberkuloseübertragung; die zum Zweck der Sterilisierung erforderliche Erhitzung hinwiederum macht die Nährstoffe der Milch minderwertig.

So war es eine verlockende Aufgabe, nach einem Verfahren zu suchen, welches imstande ist, die Rindertuberkulose zu einer vermeidbaren Krankheit zu machen, und wenn jetzt aus verschiedenen Ländern, von tierärztlichen Autoritäten und von Regierungsorganen aus, die Mitteilung gemacht wird, dass in meiner Bovovaccination ein solches Mittel gefunden ist, so ist es nicht weiter wunderbar, dass alle Welt Anteil daran nimmt, und dass solche Mitteilungen überall mit grosser Aufmerksamkeit verfolgt werden. Dabei spielt vielleicht noch etwas anderes mit, was die Gemüter erregt, nämlich die Hoffnung, dass ähnlich wie für das Rindergeschlecht, so auch für das Menschengeschlecht ein Schutzimpfungsverfahren gefunden werden könnte, sodass mit der Entdeckung der Bovovaccination nicht nur ein Mittel gefunden ist, um die vom Rind auf den Menschen übertragenen Tuberkulosefälle zu vermeiden, sondern dass es auch gelingen wird, durch ein direktes Schutzimpfungsverfahren die Tuberkulosefälle zu vermeiden, welche dadurch entstehen, dass von Mensch zu Mensch der Tuberkulosekeim übertragen wird. Und in der Tat, die Überlegung, dass das, was beim Rindergeschlecht möglich ist, sich auch beim Menschen muss verwirklichen lassen, liegt nahe genug, nachdem wir wissen, dass die wichtigsten Heilverfahren durch vorausgegangene tierexperimentelle Versuche gewonnen worden sind. Ich will zum Schluss meines Vortrages dasjenige sagen, was ich beim gegenwärtigen Stande meiner Untersuchungen über die Möglichkeit einer Bekämpfung der menschlichen Tuberkulose mit neuen Methoden zum Ausdruck bringen kann; vorerst aber will ich das vom Vorstand des Deutschen Landwirtschaftsrats mir gestellte Thema behandeln und beginnen mit der Besprechung der Kuhmilch als Nahrungsmittel in erster Linie für menschliche Säuglinge und dann als Nahrungsmittel für den Menschen überhaupt.

M. H.! In städtischen und besonders in grossstädtischen Bevölkerungskreisen muss mehr als die Hälfte der menschlichen Säuglinge ernährt werden mit Ersatzmitteln für die Muttermilch, weil die Mütter das Stillgeschäft entweder nicht besorgen können oder wollen, und es sieht nicht so aus, als wenn durch die Propaganda für das Selbststillen sich daran in absehbarer Zeit etwas ändern wird, ja, es erscheint fast wie ein Naturgesetz, dass mit dem Hinaustreten der Frau aus der engen Häuslichkeit zur Teilnahme am öffentlichen Leben, mit der modernen Berufstätigkeit der Frau, nicht nur der Wille, sondern auch die Fähigkeit zur naturgemässen Kinderernährung verloren geht. Hier in Berlin entbehren mindestens $^2/_3$ der Kinder die Mutterbrust und zwar — das ist bemerkenswert — ist es nicht die ärmere Bevölkerung, die den grössten Prozentsatz zu den künstlich ernährten

Kindern stellt, sondern gerade in denjenigen Familien ist die Zahl der nicht selbst nährenden Mütter prozentisch am grössten, die die grössten Wohnungsmieten zahlen.

M. H.! Das am meisten zur Verwendung gelangende Ersatzmittel, die Kuhmilch, würde auch das beste sein, wenn die Säuglinge eine von gesunden Kühen reinlich gewonnene Milch bekämen in dem frischen Zustande, wie das auf natürliche Weise ernährte Kind die Milch von der Mutterbrust bekommt. Das ist aber bekanntlich nicht der Fall; ehe die Milch in die Häuser der Konsumenten kommt, ehe die Kindermilch dann trinkfertig gemacht wird, vergehen durchschnittlich 18—36 Stunden, und während dieser Aufbewahrungsdauer gehen allerhand Veränderungen mit der Milch vor sich, die sie zu einem ganz anderen Nahrungsmittel machen, als sie im ursprünglichen Zustande gewesen ist.

Es wird sich nicht vermeiden lassen, dass ich ein paar Worte über die Art dieser Veränderungen sage; es handelt sich ja um bekannte und triviale Dinge, aber es ist vielleicht zweckmässig, das hervorzuheben, was nach meinen eigenen Erfahrungen die Hauptrolle dabei spielt. Ich möchte zunächst unterscheiden zwei Arten von Veränderungen, eine, welche gewissermassen als naturgemäss angesehen werden kann, das ist die saure Vergärung der Milch, und dann eine abnorme Vergärung, bei welcher die Milch flüssig bleibt; das ist die alkalische Gärung. Bei der sauren Gärung steigt das Butterfett nach oben, der Käsestoff wird klumpig und schwimmt in den Molken, in dem Milchserum. Es handelt sich um einen ähnlichen Vorgang wie bei der Blutgerinnung, nur wissen wir, dass die Milchgerinnung sich unter der Mitwirkung von Mikroorganismen, von Bakterien, von säureproduzierenden Bakterien vollzieht, und zwar besonders dann, wenn der Sauerstoff der Luft freien Zutritt hat. Ganz anders ist die Gärung, die man als alkalische bezeichnen kann und die besonders dann eintritt, wenn der Sauerstoff nicht herankann oder künstlich ausgetrieben ist, z. B. durch Erhitzen der Milch. Das ist ja das beste Mittel zum Ausschluss des Sauerstoffes aus einem flüssigen Medium, dass man die Flüssigkeit erhitzt. Die Folge ist die, dass solche Milch, wenn sie in geschlossenen Flaschen aufbewahrt wird, die Neigung besitzt, nicht in den Zustand der sauren Gärung, sondern in den der alkalischen Gärung überzugehen; man sollte eigentlich Fäulnis sagen. Wir sprechen nämlich dann von Gärung organischer Flüssigkeiten, wenn darin Stoffe zersetzt werden, die nicht stickstoffhaltig sind, wenn dagegen Eiweissstoffe zersetzt werden, bekommen wir den Zustand, den wir im gewöhnlichen Leben mit Fäulnis bezeichnen. Die in den Zustand der alkalischen Gärung übergegangene Milch, die nicht gerinnt, liefert mit Vorliebe riechende, bitter schmeckende, von peptonisirtem Eiweiss herrührende Stoffe und besitzt die Neigung zur Gasbildung. Die saure Gärung liefert uns eine Milch, die ein ausgezeichnetes Nahrungsmittel ist, nicht gerade für Säuglinge; die Kaseinausfällung und die Butterfettausscheidung hindert sie daran, ein direktes Nahrungsmittel für Säuglinge zu sein. Wie vorteilhaft aber eine saure Milch auch für Säuglinge verwertet werden kann, das geht daraus hervor, dass sich Buttermilch und Molken als Grundlage für die

Säuglings-Ernährung ausserordentlich bewährt haben, selbst da, wo herabgekommene Ernährungszustände vorhanden sind. Man muss allerdings der Buttermilch Kohlehydrate hinzufügen, weil ein Mangel an stickstofffreien Substanzen entstanden ist bei der Ausscheidung von Fett und von dem in die Molken übergehenden Milchzucker. Ebenso muss man die Molken (das Milchserum) noch besonders präparieren, was ja ein besonderes Studium in den Milchküchen ist; aber darin sind alle hervorragenden Kinderärzte einig, dass in diesen beiden Flüssigkeiten, die aus der sauren Milch gewonnen werden, in der Buttermilch und in den Milchmolken, ganz ausgezeichnete Nährstoffe für Säuglinge und kleine Kinder enthalten sind. Und das ist, so auffällig anfangs die Tatsache in wissenschaftlichen Kreisen gefunden wurde, ganz natürlich: diejenigen Milchbestandteile, die der Säugling am notwendigsten braucht für seine Ernährung, die nicht anderweitig ersetzt werden können, sind nicht das Fett und der Milchzucker: die können wir ihm auf alle mögliche Weise künstlich zuführen. Aber was ihm unentbehrlich ist, worauf er mit Kranksein reagiert, wenn es ihm entzogen wird, das sind diejenigen Stoffe, die sich im Milchserum vorfinden: genuines Eiweiss, blutbildendes Eisen und knochenbildender Kalk. Diese Stoffe bleiben bei der sauren Milchgärung erhalten, sie werden aber vollständig denaturiert durch den Fäulnisprozess. Wir können mit der in alkalische Gärung übergegangenen Milch den Säugling nicht erfolgreich ernähren, während wir mit den obengenannten Stoffen, wenn wir sie der sauren Milch entnehmen, in welcher sie vor weitergehendem Verderben gerade durch die Säure geschützt werden — das ist ein ausserordentlich zweckmässiger Naturvorgang —, eine sehr gute Nahrung für den Säugling zurechtmachen können. Ich möchte darauf aufmerksam machen, dass speziell über die mineralischen Bestandteile der Milch auch in wissenschaftlichen Kreisen zu wenig gearbeitet wird mit tierexperimentellen Methoden. In Ernährungsversuchen tritt die wichtige Rolle, die die anorganischen Milchbestandteile spielen, deutlich zu tage. Man spricht jetzt häufig von den Milchfermenten, aber man stellt sich meistens vor, das seien besondere Dinge in der Milch, während in der Tat die Milchfermente nach den Versuchen, die ich seit mehreren Jahren in meinem Laboratorium ausführe, im intimsten Zusammenhang stehen mit den eisenhaltigen, kalkhaltigen und magnesiahaltigen Stoffen der Milch, welche wir uns vorstellen müssen als Verbindungen des Eisens und Kalks und der Magnesia mit gewissen sehr labilen Eiweissstoffen. Dazu kommt noch ein anderer Stoff, der durch die alkalische Gärung oder die Fäulnis zerstört wird, das ist die nervenbildende Substanz, eine fettartige Substanz, die verschieden ist von dem Butterfett. Da spielt insbesondere das Lecithin eine grosse Rolle. Alle diese Stoffe sind gut konserviert in der sauren Milch; aber sie sind zu grunde gegangen in der in alkalische Gärung übergegangenen Milch.

Und nun kommt ein Punkt, der jeden Viehzüchter und Milchproduzenten auf das äusserste interessieren muss, dass wir nämlich die alkalische Gährung mit den wesentlichen charakteristischen Zügen wiederholen können durch Erhitzung der frischen Milch. Durch eine allerdings weit getriebene Erhitzung der frischen Milch

werden die genuinen, gerinnbaren Eiweissstoffe denaturiert. Es entsteht zunächst Albuminat und dann, wenn die Erhitzung weiter geführt wird, Pepton. Die Milch bekommt den mehr oder weniger ausgeprägten Kochgeschmack, der schliesslich in den bitteren Geschmack des Peptons übergeht. Alle fermentativen Eigenschaften der Milch, die gekocht wird, verschwinden, was nach meinem Dafürhalten bedingt wird durch eine Zersetzung der an die mineralischen Milchbestandteile eigenartig gebundenen Eiweissstoffe.

Nun darf man die absprechende Kritik inbezug auf die Milcherhitzung aber nicht übertreiben. Pasteur, der zuerst aufmerksam gemacht hat auf die Abhängigkeit der Milchgärung von bakteriologischen Einwirkungen und den Beweis durch seine epochemachende Entdeckung vom contagium vivum geliefert hat für den causalen Zusammenhang von Bakterienvermehrung und Gärung und Fäulnis, hat uns ein Verfahren kennen gelehrt, welches wohl imstande ist, einen wesentlichen Teil der Milchbakterien unwirksam zu machen und trotzdem die ursprünglichen Eigenschaften der Milch zu konservieren. Das ist das nach ihm benannte Verfahren der Pasteurisierung, welches sehr viel, ich möchte den Ausdruck gebrauchen, verballhornisiert wird, wenn man nämlich jede beliebige Milcherhitzung „Pasteurisieren" nennt. Pasteur liess die Erhitzungstemperatur nicht über 65 bis 75 Grad steigen und nur $^1/_2$ Stunde andauern, wonach die Milch schnell hinterher gekühlt wird. Wenn man ganz frische Milch — ich habe den Versuch nicht bloss mit Kuhmilch, sondern auch mit Frauenmilch gemacht — so behandelt, dann sind die wesentlichen fermentativen und gewebsbildenden Eigenschaften der Milch noch vorhanden. Ganz anders ist die Sache, wenn man die Temperatur der Milch auf 80, 85 Grad oder noch darüber treibt; dann gehen diese Eigenschaften verloren. Ich werde vielleicht noch Zeit haben, darauf zurückzukommen, wie ich durch meine Ernährungsversuche an Kälbern den unwiderleglichen Beweis liefern konnte, dass mit stark erhitzter oder bei 100 Grad gekochter Milch keine gesunde Aufzucht der Kälber möglich ist. Es sind das Erfahrungen, die ich nicht nur in Marburg in meinem eigenen Viehstande gemacht habe, sondern auch in böhmischen und ungarischen Viehwirtschaften. Auf den ungarischen Besitzungen des Prinzen Ludwig von Bayern und auf Gütern der Herrschaft Teschen sind hunderte von Kälbern vergleichend beobachtet worden, indem einerseits rohe Milch, andererseits gekochte Milch genommen wurde, und dabei hat sich gezeigt, dass die stark erhitzte Milch zur normalen Aufzucht von Kälbern ungeeignet ist. Im 8. Heft meiner Beiträge zur experimentellen Therapie habe ich über einige von diesen Versuchsreihen ausführlich berichtet.

Wenn ich vorher anerkennend vom Pasteurisieren gesprochen und die Gefahr dieser Art der Milcherhitzung eingeschränkt habe, so muss ich doch betonen, dass das Pasteurisieren nicht unter allen Umständen unschädlich ist. Gehen Sie nicht von der frischen Milch aus, sondern von einer Milch, die sich schon im Beginn der alkalischen Gärung befindet, und erhitzen Sie diese Milch auf 75 Grad, dann geht sie ebenso starke Veränderungen ein, wie wenn man Milch im frischen Zustande auf 100 Grad erhitzt hätte. Es ist eine von vielen Kinder-

ärzten anerkannte Tatsache, dass diejenige Milch, die schon in den Häusern der Konsumenten in gewissem Zersetzungszustande ankommt und nun dort erhitzt wird, die Hauptursache ist für gewisse Kinderkrankheiten, für die skorbutähnliche Barlow'sche Krankheit und die rachitischen Erkrankungen. Alles das können wir auch an Kälbern produzieren. Ich habe nicht Arbeit und Kosten gescheut, um die Frage nicht als Theoretiker, sondern als Praktiker zu beantworten. Ich habe eine grosse Zahl von Kälbern konsequent mit erhitzter Milch ernährt, und ich habe gefunden, dass man die rachitischen Knochenveränderungen und skorbutische Zustände künstlich erzeugen kann, und wenn ich eine Milch nahm, wie sie den Säuglingen in den Grossstädten gegeben zu werden pflegt, so war das das sicherste Mittel, um die Mehrzahl der Kälber sterben zu lassen an erschöpfenden Durchfällen und einen Zustand zu erzeugen, welchen wir bei der hohen Säuglingssterblichkeit in den Sommermonaten zu beklagen haben. Das Thema der Milcherhitzung ist ein sehr kompliziertes Thema; man kann es nicht mit einem einfachen Schlusssatz erledigen. Ich möchte nur das eine sagen, dass ich auf Grund meiner ausgedehnten experimentellen Studien zu der Überzeugung gekommen bin, dass nicht alles Heil von der sterilisierten und alles Unheil von der rohen Milch herkommt. In Wirklichkeit liegt die Sache so, dass wir durch die Statistik und die Erfahrung wissen, dass wir mit tadelloser Kuhmilch, die als Säuglingsmilch benutzt wird, Menschenkinder heranziehen können zu ausgewachsenen Menschen, zu Männern und Frauen, die in nichts im Kampf ums Dasein hinter den Brustkindern zurückstehen — ein Ziel, welches allerdings nicht mit der sterilisierten Milch erreicht werden wird, die jetzt als Säuglingsnahrung vielfach empfohlen wird.

Wir stehen hier, wie Sie aus alledem ersehen, vor einem Dilemma in der Milchfrage. Wir können die Milch wie sie vom Kuheuter kommt, nicht für erschwingliche Preise in die Häuser der grossstädtischen Konsumenten einführen; wir dürfen auf der anderen Seite das sterilisierende Erhitzungsverfahren nicht anwenden, um die Milch nicht minderwertig zu machen. So werden Sie sich vorstellen können, dass es mir als eine sehr dankenswerte Aufgabe erschien, nach Mitteln und Methoden zu suchen, welche imstande sein könnten, die üblen Wirkungen der bakteriellen Zersetzung auszuschalten und dabei doch die Milch so lange zu konservieren, dass sie im rohen Zustande als tadellose Säuglingsmilch in die Häuser der Konsumenten eingeführt werden kann. M. H., ich kann Ihnen zu meiner Freude mitteilen, dass sich im Laufe der Jahre gezeigt hat, dass dieses Ziel gar nicht so schwer zu erreichen ist. Ich rede hier nicht von der Formalinmilch, ich will auch nicht von den anderen antiseptischen Mitteln sprechen, die in der Landwirtschaft, namentlich wo es sich um die Bekämpfung der Kälbersterbe handelt, ganz ausgezeichnete Resultate geliefert haben; ich rede nur von den einfachen Reinlichkeitsmassnahmen im Stalle, von den längst bekannten Forderungen der Stallhygiene, die ich an anderem Orte[1]) besprochen habe, und endlich von der zweckmässigen Auswahl der zur Kinder-

1) cfr. Milchhygienische Leitsätze im 8. Heft meiner Beiträge zur experimentellen Therapie.

milchgewinnung bestimmten Kühe. Was darüber schon von mir im Druck bekanntgegeben ist, will ich hier nicht wiederholen. Ich verweise da namentlich auf das 8. Heft meiner Beiträge zur experimentellen Therapie. Aber auf zwei Dinge, welche, nach meinem Wissen, in Deutschland wenigstens, die nötige Würdigung noch nicht gefunden haben, möchte ich Ihre Aufmerksamkeit lenken.

Zunächst will ich einige Beispiele dafür voraus schicken, was man mit den obengenannten Massnahmen überhaupt erreichen kann. In den heissesten Monaten des vorigen Sommers habe ich von meinem eine Viertelstunde von Marburg entfernten kleinen Marbach-Gut die Milch von einigen ausgesuchten Kühen in weithalsige Flaschen direkt einmelken lassen. Die Flaschen wurden verschlossen und in das hygienische Institut transportiert bei einer Tagestemperatur von 20 bis 25 Grad, und diese Proben haben sich während der Dauer von 5 bis 8 Tagen so gehalten, dass man sie noch als süsse Milch benutzen konnte. Es ist mir ferner von gut beglaubigten Stellen mitgeteilt worden — ein Fall ist mir aus Sachsen bekannt, einer aus Berlin —, dass mit Hilfe von besonderen Reinlichkeitsmassnahmen gewonnene Flaschen-Milch nach Amerika transportiert worden ist und die Reise nach Deutschland von neuem zurückgelegt hat, und dass diese Milch als süsse Roh-Milch in trinkbarem Zustande wieder angekommen ist. Aber die besten Resultate, die mir bis jetzt bekannt geworden sind in bezug auf Melkergebnisse, sind die Versuche von Dr. Willem, der mit Unterstützung des belgischen Ministeriums für Landwirtschaft in Laeken einige Kühe unter solchen Stallverhältnissen zur Milchgewinnung benutzt, dass er die Milch Tag für Tag nach Verviers, nach Gent, nach Brüssel hinschicken kann, wo sie in den Häusern der Konsumenten als tadellose Süssmilch ankommt, die, was die Keimzahlen betrifft, eine Reinheit besitzt, die in der ganz frischen Milch aus deutschen Musterstallungen nur ausnahmsweise erreicht werden.[1]) Das ist aber nicht alles. Von diesen Milchsendungen — es handelt sich nicht um ein geschäftliches Unternehmen, sondern um eine wissenschaftliche, kostspielige Unternehmung — sind immer einige Milchproben in die hygienischen Laboratorien in Verviers, Gent und Brüssel hingeliefert und dort daraufhin untersucht worden, wie lange sie in dem Zustand der Süssmilch bleiben. 35 Versuche hinter einander haben ergeben, dass keine einzige dieser Milchproben früher geronnen ist als am 11. Tage, die meisten erst zwischen dem 20., 30. und 40. Tage, eine blieb 45 Tage im Süssmilchzustande, eine 75 und eine 93 Tage. Das sind nun Resultate, die alles übertreffen, was man jemals zu hoffen gewagt hat. Aber ich habe mich, als mir bekannt wurde, wie die von Willem mitgeteilten Melkergebnisse vielfach mit ungläubigem Kopfschütteln aufgenommen wurden, über das Verfahren orientiert. Ich kenne Willem als äusserst zuverlässigen Milchforscher und kann alles bestätigen, was er gesagt hat. Die Erlangung so ausgezeichneter Melkergebnisse ist allerdings nur unter zwei Bedingungen erfüllbar, an die bei uns noch kaum gedacht wird, nämlich erstens die Überführung der für Kindermilch-

1) Weniger als 100 Keime in 1 ccm.

gewinnung dienenden Kühe in einem besonderen Melkraum und zweitens eine geeignete Auswahl derjenigen Kühe, die sich überhaupt für die Gewinnung von keimarmer Milch eignen. Denn nur ein geringer Prozentsatz von Kühen eignet sich für solche Versuche.

Was die erste Bedingung betrifft, die Überführung der Melkkühe in einen besonderen Melkraum, so ist das eine, im Prinzip wenigstens, vielfach anerkannte Forderung. Ich habe solche besonderen Melkräume in einem Gute bei Dresden, in Ohorn, und an anderen Orten schon gefunden, allerdings doch nicht unter den Bedingungen, wie ein solcher besonderer Melkraum beschaffen sein müsste. Es wird noch zu wenig Wert daraufgelegt, dass man sich durch die direkte Prüfung des Keimgehalts der Luft in solchen Räumen überzeugt, ob die Luft den Anforderungen entspricht, die man an einen aseptischen Melkraum stellen muss. Da möchte ich die Erfahrungen aus den letzten Wochen in meinem eigenen Stalle mitteilen bei Versuchen des bekannten Kinderarztes Dr. Salge, der als Assistent des Geheimrats Heubner zu mir gekommen ist. Dr. Salge hat mit ausserordentlicher Sorgfalt vergleichende Untersuchungen über den Keimgehalt in den Ställen, wo gefüttert wird, angestellt, er hat einen besonderen Melkraum, den ich in meinen Kuhstall hineingebaut habe, zum Gegenstand seiner Untersuchungen gemacht und hat gefunden, dass der tadellos aussehende Melkraum, der mit Wasserdampf desinfiziert werden kann, garnicht den Anforderungen entspricht, die man an einen Melkraum stellen muss, wenn er uns dazu verhelfen soll, dass wir von einer geeigneten Kuh eine keimarme Milch bekommen. Dagegen liessen sich die Anforderungen an einen aseptischen Melkraum einfach und leicht erfüllen, als wir hinter dem Gutshofe auf die Wiese die Tiere hinausführten unter einen überdachten Raum. Da war die Luft fast keimfrei. Betrachtet man diese Versuche vom praktischen Standpunkt aus, so haben Sie ein einfaches Mittel, eine der wesentlichsten Bedingungen für die schnelle Milchgärung zu vermeiden, nämlich die Kühe im Sommer ins Freie zu führen, an einen staubfreien Ort — im Winter haben wir ja überhaupt nicht so grosse Schwierigkeiten —; sodass wir durch ganz einfache Hilfsmittel ein grosses Stück in der praktischen Milchgewinnung für die Zwecke der Säuglingsernährung weiterkommen können. Aber das ist nicht alles. Sie können die schönsten Musterställe bauen, Sie können die Bedingungen, die ich eben genannt habe, erfüllen, Sie können noch vieles mit grossen Kosten einrichten, aber Sie werden nicht annähernd die Resultate bekommen, die ich Ihnen von Dr. Willem und von mir selber habe mitteilen können. Es ist nämlich erst durch neue Untersuchungen von Willem und mir bekannt geworden, dass von Natur eine gesunde, reinlich gehaltene Kuh in ihrem Euter gar keine lebensfähigen und vermehrungsfähigen Keime enthält. Die Milch der normalen Melkkuh, die unter gesunden Aufenthaltsbedingungen sich befindet, ich will mal sagen, die ideale Melkkuh, soll keine Keime in ihrem Euter enthalten. In Wirklickeit liegt freilich die Sache so, dass es solche Normal-Kühe in unseren Stallungen nur wenige gibt. Ich habe z. B. bei einem Bestande von 30 Melkkühen bei mir selber im ganzen kaum 10 $^0/_0$, die den Anforderungen an eine Normalkuh auch nur annähernd entsprechen.

Nun kommt eine andere merkwürdige Tatsache. Wenn Sie diejenigen Kühe, welche sehr viel Bakterien mit der Milch entleeren, genauer untersuchen, zeigt sich, dass nicht etwa das ganze Kuheuter sich in dem Zustande der Bakterienansammlung befindet, sondern nur ein Viertel höchstens zwei Viertel des Euters; die übrigen Teile verhalten sich normal. Wir haben solche ausserordentlich mühseligen Untersuchungen in Marburg in grosser Zahl ausgeführt, und wir haben uns überzeugt, dass wir es bei reichlichem Bakteriengehalt eines Kuheuters häufig mit einem Zustand zu tun haben, wobei die Kuh selbst ganz gesund erscheint. Man merkt ihr und ihrem Euter nichts an; aber wenn man eine Melkprobe macht, findet man Kugelbakterien, die sogenannten Streptokokken und Staphylokokken, und zwar in Reinkulturen, innerhalb eines einzigen Kuheuterviertels, so massenhaft, dass Ihnen eine einzige Kuh das Melkresultat vom ganzen Stall verderben kann. Je weniger von diesen Kokkenkühen da sind, umso leichter ist es, den Keimgehalt der Mischmilch aus einem Stalle auf mässiger Höhe zu halten. Jetzt werden Sie verstehen, das man die allerschönsten Musterställe haben und trotzdem nichts Befriedigendes erreichen kann, wenn man nicht diejenigen Kühe ausschaltet, die sozusagen „Kokkenkühe" sind. Wir haben uns jetzt mit Erfolg bemüht, diese Kokkenkühe so zu behandeln, dass das Euter vollständig steril wird. Sie sehen daraus, man muss nur die richtige Fragestellung haben, um bei einiger Geschicklichkeit befriedigende Antwort gleich darauf zu finden und schwere Übelstände zu beseitigen.

M. H.! Sie werden daraus den Eindruck bekommen haben — ich kann nicht auf die Einzelheiten eingehen — dass es jetzt nicht mehr ein entferntes Ziel ist, uns wenigstens für die Säuglingsmilchgewinnung solche Verhältnisse zu schaffen, dass wir eine Milch bekommen, die für 4 bis 6 Tage im rohen Zustande ganz gut konservierbar ist. Wenn die Kindermilch keimarm in die Häuser der Konsumenten kommt, lässt sich gar nichts dagegen sagen, dass sie für kurze Zeit soxhletisiert wird, oder wenn sie einer Temperatur von nicht über 75 Grad nicht länger als $^1/_2$ Stunde, und einer 80 Grad übersteigenden Temperatur nicht länger als wenige Minuten ausgesetzt wird. Ganz anders liegt die Sache, wenn die Milch schon vorher pasteurisiert oder sonst erhitzt beim Konsumenten anlangt, oder wenn sie in Gärung übergegangen ist; insbesondere die alkalisch vergohrene, flüssig bleibende Milch würde, wenn wir sie nachher im Hause abkochen, ein Bakterienextrakt liefern, welches keine zur Ernährung der Säuglinge geeignete Eiweissstoffe enthält, welches blutbildende, knochenbildende und nervenbildende Substanzen nicht mehr enthält, welches ein ausgezeichnetes Medium ist für Bakterien, für pflanzliche Organismen, aber zur Erhaltung des tierischen Organismus nicht geeignet ist. Wenn ich ein etwas starkes Wort gebrauchen soll: solche Milch ist eine gefaulte Milch, die unter die Dungstoffe gehört; sie gehört auf den Mist und den Acker, aber nicht in den Magen des Menschen, am allerwenigsten in den Magen des menschlichen Säuglings.

M. H.! Wenn Sie bei Sachverständigen jetzt herumfragen, werden Sie finden, dass sich die Anschauungen, wenn die Herren

unter sich sind, garnicht so sehr von den meinigen entfernen. In der Öffentlichkeit liegen allerdings besondere Interessen vor, da sind die vielen Wohlthätigkeitsvereine, die keine Beiträge bekommen, wenn die Zweckmässigkeit der Milchsterilisierung, die sie befürworten, beanstandet wird; da sind die akademischen Lehrer, die sich so stark engagiert haben, dass sie nicht für die neuerkannte Wahrheit eintreten können usw. Aber wenn die Herren unter sich sind, dann sind sie ganz meiner Meinung und sagen: Wir sind ja mit Ihnen ganz einverstanden, schaffen Sie uns nur eine Milch, die wir in rohem Zustande den menschlichen Säuglingen verabreichen können ohne Infektionsgefahr. Und wenn Sie hier in der Charité Professor Heubner fragen, dann wird er Ihnen sagen: ich bezahle lieber 70 Pfennig für Säuglingsmilch, die ich in rohem Zustande geben kann, als die Hälfte dieses Preises für sterilisierte Milch. Das ist ja auch ganz klar. Sie brauchen sich nur den Fall vorzustellen, dass Sie die Muttermilch nicht mehr in dem Zustande, wie sie aus der Mutterbrust kommt, geben, sondern so behandeln wie die Kuhmilch, sie erst sterilisieren; dann würden sie vielleicht noch schlechtere Resultate haben als bei der Ernährung der menschlichen Säuglinge mit Kuhmilch.

Aber wenn die Sache so liegt, wie kommt es, dass eine Propaganda für Milchsterilisierung sich so hat breitmachen können, und dass sogar sehr viele ärztliche Autoritäten ihr Vorschub leisten? Dem liegt eine ganze Reihe von Ursachen zu grunde. Zunächst möchte ich glauben, dass daran schuld ist der in weite Volkskreise eingedrungene Irrglaube, dass der menschliche Organismus am besten vor Krankheiten bewahrt werden würde, wenn man ihn in einem bakterienfreien Medium mit bakterienfreier Nahrung aufziehen könnte. Das ist ein sehr schädlicher Irrglaube. Es sind Experimente im Pasteur-Institut in Paris und in Freiburg von Schottelius gemacht worden, aus denen sich ergeben hat, dass wir ein neugeborenes Individuum garnicht aufziehen können mit steriler Nahrung. Das würde Not leiden an denjenigen Agentien, die bei der Verdauung mitwirken müssen, wenn das Verdauungsgeschäft sich ordentlich vollziehen soll. Also mit diesem Irrglauben dürfen wir nicht an solche Fragen herangehen. Wenn ich das betone, so steht das nicht im Widerspruch mit der Tatsache, dass es bakterielle Schädlinge gibt. Gerade Sie, m. H., wissen ja aus den Untersuchungen über die Wurzelbakterien der Leguminosen, dass, wenn es für Nutzpflanzen bakterielle Schädlinge gibt, diese Tatsache nicht im Widerspruch steht mit der anderen Tatsache, dass es auch nützliche Mikroorganismen gibt. Wir wollen uns durchaus nicht verhehlen, dass die Kuhmilch krankheiterregende Mikroorganismen enthalten kann, z. B. die Erreger des Milzbrandes, der Maul- und Klauenseuche. Solche Kühe, die an sich scheinbar gesund sind, aber die oben genannten Kokken enthalten, wird man gleichfalls ausschalten müssen aus der Reihe derjenigen Tiere, die uns Säuglingsmilch in rohem Zustande liefern sollen. Nun können aber noch andere Krankheitskeime, die nichts mit den Kühen zu tun haben, durch die Melker übertragen werden. Bei epidemischer Verbreitung von Cholera, Typhus, Ruhr

und anderen menschlichen Krankheiten können die Melker, die deshalb garnicht bettlägerig zu sein brauchen, Träger dieser Krankheitsstoffe sein und sie auf die Kuhmilch übertragen. Sie brauchen nur daran zu denken, dass es viele Melker gibt, die wenig reinlich sind, die Fingergeschwüre, Hautkrankheiten, Husten usw. haben. Das sind ohne weiteres anzuerkennende Schäden; aber ich ziehe nicht die Konsequenz daraus, dass wir alle Milch deswegen sterilisieren müssten, sondern nur, dass wir uns in Bezug auf die Gewinnung, Aufbewahrung und weitere Behandlung der Milch nicht anders verhalten dürfen, wie in Bezug auf die Gewinnung von hygienisch einwandsfreiem Trinkwasser. Es wird keinem Menschen einfallen, als Regel die Forderung aufzustellen, das Trinkwasser zu sterilisieren; und dabei handelt es sich beim Trinkwasser um ein Mittel zur menschlichen Ernährung, welches durchaus nicht so labil ist wie die Milch. Ich halte die Forderung, dass die Milch mindestens denjenigen Reinlichkeitsgrad von vornherein haben muss, wie das Trinkwasser, nicht nur für berechtigt, sondern ich bin überzeugt, diese Forderung wird in kürzester Zeit auch offiziell zum Ausdruck kommen.

Ich glaube, auch früher schon würde man auf keine Schwierigkeiten gestossen sein, diesen Grundsatz zur Anwendung zu bringen; aber man hatte eben kein Mittel, diese Forderung zu erfüllen, und wie das so häufig im menschlichen Leben und in der Praxis geht; an solchen Problemen und Fragen, die man nicht lösen kann, drückt man sich gern vorbei. Jetzt liegt die Sache so, wie ich hoffe bewiesen zu haben, dass wir wenigstens für die Säuglingsmilchgewinnung unter nicht gar zu schwierigen Verhältnissen die Bedingung erfüllen können, dass die Milch einen solchen Reinlichkeitsgrad hat, um in die Häuser der Konsumenten in rohem Zustande geliefert werden zu können. Wo aber die Möglichkeit dazu gegeben ist, darf es auch an dem guten Willen, diese Möglichkeit zu verwirklichen, nicht fehlen.

Ich muss aber jetzt noch eine Bedingung nennen, die auch noch erfüllt werden mss, ausser den vorgenannten, um die Kuhmilch als frische, als rohe Milch menschlichen Säuglingen zukommen zu lassen. Das ist die Bedingung, an der bis jetzt alles gescheitert ist, das ist die Bedingung, dass die Milch frei von Tuberkelbazillen ist. Diese Voraussetzung ist es, die bei der jetzigen Durchseuchtheit unseres Rindviehs mit Perlsucht und Tuberkulose ein Hindernis — und wie es schien, ein unübersteigliches Hindernis — für die Verabreichung von roher Kuhmilch bildet. Ich will mich hier auf allgemeine Erörterungen nicht einlassen. Die Zeit würde nicht ausreichen, um nur das Notwendigste zu sagen. Ich will mich deshalb damit begnügen, zu sagen, was ich selbst glaube gefunden zu haben, um auch dieses letzte Hindernis zu beseitigen. Ich bin nämlich fest überzeugt, dass wir in der Bovovaccination das Mittel besitzen, um uns tuberkulosefreie Kühe zu verschaffen auf eine Art und Weise, die wirtschaftlich sehr leicht durchzuführen ist, wenigstens viel leichter als durch die früheren Versuche mit dem Bang'schen Verfahren. Es wird Ihnen bekannt sein, dass ich nicht allein dastehe mit dieser Überzeugung. Durch veterinärärztliche Autoritäten in verschiedenen Orten und Ländern ist zunächst die wissenschaftliche Grundlage der Bovo-

vaccination als genügend gesichert bestätigt worden. Ich nenne Ihnen die veterinärärztlichen Institute in Giessen, Darmstadt, Freiburg, Leipzig, Budapest, Alfort (Paris), Lyon; überall finden Sie Vertreter der veterinärärztlichen Wissenschaft, die Namen von allerbestem Klange besitzen. Diese Autoritäten haben wissenschaftlich die Leistungsfähigkeit meiner Rindertuberkulosebekämpfung auf dem Wege der Schutzimpfung nachgeprüft. Das wertvollste wissenschaftliche Experiment ist gemacht worden von Vallée in Alfort bei Paris, von dem Nachfolger Nocards in der Direktion der grössten französischen Veterinärschule. Vallée hat in einem grossen Experiment an 40 Rindern, in welchem er den von mir in die Praxis eingeführten Bovovaccin genau nach meiner Vorschrift verwendet hat, keinen einzigen Misserfolg gehabt. Sowohl die klinische Beobachtung, wie die Sektionsbefunde haben ergeben, dass alle bovovaccinierten Rinder nach Ablauf eines Jahres, wo die Kontrollrinder schon perlsüchtig waren, gesund geblieben waren. Das ist eine solche grosse Sache für die Herren in Paris und in Alfort gewesen, dass an dem Tage, wo in Melun, vor einer grossen Versammlung der Vortrag von Vallée gehalten wurde, mir ein Telegramm geschickt wurde, wo die Herren ausführten, dass es ihnen eine besondere Freude wäre, mir mitzuteilen, dass ich an demselben Orte mit meiner Bovovaccination triumphiert hätte, wo 23 Jahre vorher Pasteur mit seiner Milzbrandimpfung triumphiert hatte. Es wird ihnen bekannt sein, dass Pasteur nicht ein Mediziner war, er hatte bis an sein Lebensende nicht das Recht, ein Rezept zu schreiben, er hat aber unsere Medizin revolutioniert. Er hat, als er die Milzbrandschutzimpfung einführen wollte, mit den allergrössten Schwierigkeiten zu kämpfen gehabt. Es wird das drastisch von einem seiner Mitarbeiter geschildert, der sagt: alle Welt wartete mit Spannung, aber auch schon mit Schadenfreude den Moment ab, wo die Sektionsbefunde den Misserfolg Pasteurs deutlich demonstrieren würden. So ist es zu verstehen, dass gerade an diesem Tage auf Pasteur hingewiesen wurde. Sowohl Roux, der Direkter des Pariser Pasteur-Instituts, wie Vallée haben mir bestätigt, dass der Bovovaccin alles leistet, was man von einem Schutzmittel verlangen kann, dass er unschädlich und durchaus wirksam ist. Diese wissenschaftliche Bestätigung steht aber nicht allein da, um zu beweisen, dass es sich hier um ein zur Rindertuberkulosebekämpfung brauchbares Verfahren handelt. In der landwirtschaftlichen Praxis sind schon jetzt weit über 100000 Immunitäts-Einheiten von meinem Bovovaccin verbraucht worden; das gibt schon eine recht ansehnliche Statistik. Ich möchte bei dieser Gelegenheit nicht versäumen, die Namen einiger Herren zu nennen, die sich besonders um die Einführung des Bovovaccins in die landwirtschaftliche Praxis verdient gemacht haben. Obenan möchte ich stellen Seine Königliche Hoheit den Prinzen Ludwig von Bayern, der seit 3 Jahren auf seinen ungarischen Gütern konsequent die Bovovaccination bei allen neugeborenen Kälbern durch Dr Strelinger durchführen lässt. Sehr frühzeitig haben sich der Sache auch angenommen die Grafen Schwerin-Göhren und Wolfshagen in Mecklenburg, dann die Verwaltungen des Erzherzogs Friedrich von Österreich und des Fürsten Fürstenberg. Ich könnte Ihnen aus Belgien, Holland, Russland Namen nennen; auch in Preussen und Deutschland sind

Versuche in grösserem Massstabe schon vorgenommen. Staatlicherseits ist aber am besten die Bovovaccination im Grossherzogtum Hessen organisiert, wo unter besonderer Protektion der Grossherzoglichen Regierung Obermedizinalrat Lorenz mustergültig die Bovovaccination geregelt hat, ähnlich wie das bei uns mit der Pockenimpfung der Fall ist.

M. H., das mag genügen, um Ihnen zum Ausdruck zu bringen, dass meiner Überzeugung nach die Zeiten der wissenschaftlichen Vor- und Nachprüfung für die Bovovaccination vorüber sind. Sie sind ebenso vorüber wie etwa vor 11 Jahren die Zeit der wissenschaftlichen Vor- und Nachprüfung meines Diphtherieheilserums vorüber war. Wenn jetzt in wissenschaftlichen Instituten noch immer über den Bovovaccin gearbeitet wird, so ist das ganz natürlich; für die Praxis aber wird daraus nicht mehr viel herauskommen, ebenso wenig wie aus den Institutsarbeiten auf dem Gebiete der Diphtherietherapie im Laufe der letzten 11 Jahre Nennenswertes herausgekommen ist. Ich muss das ausdrücklich betonen, weil ich die Erfahrung gemacht habe, dass gerade diejenigen Institutsdirektoren und akademischen Lehrer, die nie und nirgends den Beruf zu eigener therapeutischer Produktion nachgewiesen haben, die Anerkennung für therapeutische Errungenschaften von anderer Seite ad Kalendas Graecas vertagen möchten, oder wenigstens so lange, bis sie selbst angeblich etwas daran gebessert haben.

Nun muss ich noch einiges sagen, was die Hoffnungen einiger Enthusiasten auf dem Gebiete der Schutzimpfung von perlsuchtbedrohten Rindern einzuschränken geeignet ist. So z. B. was die Schnelligkeit der radikalen Perlsuchtbeseitigung durch die Bovovaccination angeht, so bin ich weniger hochgestimmt, als die belgischen Staatstierärzte, die nach einer kommissarischen Prüfung, die sehr günstig ausgefallen ist, durch die Tagespresse die Meinung verbreitet haben, dass schon in wenigen Jahren die Perlsucht ausgerottet werden würde mit Hilfe der Bovovaccination. So optimistisch kann ich nach meinen Erfahrungen nicht sein, und ich habe nie und nimmer zu so trügerischen Hoffnungen Veranlassung gegeben. Ich will sogar ausdrücklich bei dieser Gelegenheit betonen, dass es ein Grundirrtum wäre, wenn man annehmen wollte, dass jedes bovovaccinierte junge Kalb später zu einer tuberkulosefreien Kuh heranwachsen und bazillenfreie Milch liefern müsste. Das wird nicht der Fall sein, wo die Schutzimpfung eingeführt ist in mit Tuberkulose stark durchseuchten Herden, in welchen die Kälber zur Zeit der Schutzimpfung schon tuberkulös infiziert sind oder womöglich schon tuberkulöse Herderkrankungen haben. In der Praxis kann man nicht immer vorher den Beweis erbringen, ob ein Tier infiziert ist oder nicht, und ich habe die Erfahrung gemacht, dass solche Tiere, die aus tuberkulös durchseuchten Herden stammen, namentlich wenn sie erst im späteren Lebensalter bovovacciniert worden sind, zur Zeit des Abkalbens nicht selten ein Aufflackern der alten Tuberkuloseherde zeigen, was dann mit Unrecht als Misserfolg des Bovovaccins gedeutet werden könnte. Deswegen mache ich ausdrücklich darauf aufmerksam, dass ich zwar niemanden daran hindere, an die Impfung auch schon tuberkulös-

infizierter Tiere heranzugehen; aber meine Bovovaccination ist kein kuratives, kein Heilverfahren, sondern ein präventives Verfahren, zur Verhütung der üblen Folgen späterer Infektionen. Das schliesst natürlich nicht aus, dass es in vielen Fällen — ich könnte dafür tausende von Beispielen anführen — einen nützlichen Einfluss ausübt auf die schon vorhandene Infektion. Nur darf man sich nicht zu fest darauf verlassen, und es wäre wohl auch taktisch unrichtig von mir, wenn ich hier mit Versprechungen an die praktischen Landwirte herantreten wollte, die sich hinterher nicht erfüllen. Deswegen ziehe ich es vor, rechtzeitig schon aufmerksam zu machen auf solche Eventualitäten, die nicht als Misserfolg der Bovovaccination, sondern nur als Fehlgriff in der richtigen Auswahl der Tiere und in der Behandlung aufzufassen sind.

Solche tatsächlich schon eingetroffene Eventualitäten waren nicht hinderlich der Anerkennung, die die Bovovaccination in der Praxis gefunden hat, und ich glaube, die Bovovaccination wird jetzt ihren Weg ganz allein machen. Ich könnte sie auch ganz ruhig in andere Hände übergehen lassen und mich gar nicht mehr um diese Angelegenheit kümmern, wenn ich nicht darauf angewiesen wäre, mir aus den alten Arbeiten die Mittel zu verschaffen für die Bearbeitung neuer tuberkulose-therapeutischer Aufgaben und zur Erreichung solcher Ziele, die im letzten Grunde auf die Bekämpfung menschlicher Krankheiten und menschlichen Elends gerichtet sind.

Damit komme ich zu der auf dem Pariser internationalen Tuberkulosekongress von mir in Aussicht gestellten Bekämpfung der menschlichen Tuberkulose mit neuen Mitteln und Methoden.

Ich habe schon in Paris darauf hingewiesen, dass der Versuch einer Tuberkulosetilgung beim Menschengeschlecht nach dem Schema der Bovovaccination nicht empfohlen werden kann. Ich wenigstens würde die Verantwortung dafür nicht übernehmen wollen, dass man einem menschlichen Säugling zum Zweck der Tuberkuloseverhütung lebende Tuberkelbazillen in die Blutbahn einspritzt.

Dagegen stehen nach meiner Überzeugung keine prinzipiellen Bedenken entgegen der Schutzimpfung von Kindern mit Hilfe eines Impfstoffs, der von vermehrungsfähigen Tuberkelbazillen frei ist, und der im Tierexperiment sich auch wirksam erweist, wenn man ihn unter die Haut einspritzt. Über einen ganz bestimmten Impfstoff, von dieser Art, welchem ich den Namen Tuberkulase gegeben habe, möchte ich zum Schluss meines heutigen Vortrags berichten, weil und insofern er auch ein direktes Interesse für den Rindviehzüchter und Milchproduzenten hat.

Der Tuberkulase-Impfstoff scheint mir nämlich berufen zu sein zur Ergänzung der nur für junge Kälber anwendbaren Bovovaccination, nach welcher auch im günstigsten Falle immer erst mehrere Jahre vergehen müssen, ehe für die Säuglingsmilchgewinnung tuberkulosefreie Kühe zur Verfügung stehen.

Um schneller zum Ziele zu kommen, müsste man ältere Rinder und womöglich die noch gesunden Milchkühe schutzimpfen können; das ist aber bei der jetzigen Methode, bei welcher lebendes Virus in die Blutbahn eingespritzt wird, ein nicht ungefährliches Unternehmen, da dieselbe Dosis von meinem Bovovaccin, welche für neugeborene Kälber ganz unschädlich ist, ältere Rinder nicht selten unter den Erscheinungen des akuten Lungenödems tötet. Spritzt man den Bovovaccin, welcher bekanntlich lebensfähige Tuberkelbazillen enthält, unter die Haut, dann ist zwar die Gefahr des Verlustes von Impflingen sehr viel geringer, aber der Impferfolg ist deswegen unsicher, weil ein grosser Teil des Impfstoffs unter der Haut liegen bleibt und eine lokale Tuberkuloseerkrankung bewirkt, welche dem Zustandekommen der Immunität hinderlich ist. Vor allem aber ist die subkutane Einimpfung des Bovovaccin bei Milchkühen deswegen äusserst bedenklich, weil von den lokalisierten Tuberkuloseheerden lebende Tuberkelbazillen in die Blutbahn gelangen und in die Milch übergehen können, sodass ich auf die vielen Anfragen von kindermilchproduzierenden Molkereibesitzern, ob sie nicht ihr Milchvieh bovovaccinieren sollten, ablehnend oder wenigstens reserviert mich ausgesprochen habe.

Nun habe ich zwar schon zu der Zeit, als ich in Paris meinen Vortrag hielt, in dem damals erwähnten TC-Präparat ein Mittel in Händen gehabt, welches dieser Gefahr des Übergangs von lebensfähigen Tuberkelbazillen in die Milch aus dem Wege geht, weil es frei ist von lebendem Virus, und welches trotzdem immunisierende Wirkung für Rinder besitzt; aber auch dieses Präparat muss in die Blutbahn eingespritzt werden, seine Gewinnung ist ferner so umständlich und kostspielig, seine Haltbarkeit in gebrauchsfähigem Zustande so gering, dass die TC-Verwertung in der Praxis zweifellos auf sehr grosse Schwierigkeiten gestossen wäre. Meine in Paris ausgesprochene Hoffnung, dass es gelingen würde, die Gewinnungsweise und praktische Brauchbarkeit meines Tuberkulosemittels zu verbessern, hat sich inzwischen erfüllt durch die Entdeckung einer neuen Methode zur Konservierung der immunisierenden Tuberkelbazillenwirkung bei gleichzeitiger Aufhebung der Lebensfähigkeit. Die mit Hilfe dieser Methode gewonnene Tuberkulase ist ein halbflüssiges Präparat von wachsähnlichem bezw. honigähnlichem Aussehen. Nach den bisherigen Erfahrungen verträgt die Tuberkulase den Transport ziemlich gut und ihre Herstellungskosten sind nicht so gross, dass daran ihre Einführung in die landwirtschaftliche Praxis scheitern müsste.

Die Tuberkulase wird freilich nicht bloss einmal oder zweimal, sondern während einer Zeitdauer von 14 Tagen bis vier Wochen öfters einzuspritzen sein. Da jedoch die Einspritzung unter die Haut kein besonderes technisches Geschick erfordert und nötigenfalls auch ohne die Hinzuziehung eines Veterinärarztes ausgeführt werden kann, so werden die Kosten für die operativen Akte nicht teurer, sondern eher noch billiger zu stehen kommen, als wie für die intravenöse Einspritzung des Bovovaccin.

Mit der Tuberkulase habe ich nicht bloss tuberkulosefreie Kühe behandelt, sondern auch solche Kühe, die zwar klinisch ganz gesund erschienen, aber trotzdem mit der Milch virulente Tuberkelbazillen

ausschieden, und ich sah bei diesen Kühen nach mehrwöchentlicher Behandlung die Tuberkelbazillen aus der Milch verschwinden. Diese Beobachtung eröffnet eine hoffnungsreiche Perspektive auch in bezug auf die Tuberkulaseverwertung für die Bekämpfung der menschlichen Tuberkulose.

Hervorheben und besonders betonen muss ich aber die Tatsache, dass ich an solchen tuberkuloseinfizierten Rindern, deren Zustand auch nur entfernt dem körperlichen Zustand eines mit tuberkulöser Lungenschwindsucht behafteten Menschen entspricht, nicht experimentiert habe, und dass ich daher keinerlei wissenschaftlich begründete Unterlagen habe für die Annahme, dass die Tuberkulase ein zur Heilung der menschlichen Lungenschwindsucht geeignetes Mittel werden könnte. Nicht von einem Schwindsuchtmittel im Sinne eines Heilmittels für die schon vorhandene tuberkulöse Zerstörung von Lungengewebe habe ich in Paris gesprochen, sondern von einem Tuberkulosemittel, welches durch frühzeitige Verwendung bei jugendlichen Individuen die Schwindsucht verhüten und allenfalls auf die schon bestehenden Tuberkuloseheerde so einwirken soll, dass ihre Selbstheilung mit Hilfe der natürlichen Kräfte des Organismus nicht gestört wird durch erneute tuberkulöse Infektion.

Übrigens gedenke ich festzuhalten an meinem in Paris proklamierten Programm, welchem zufolge ich mein neues Tuberkulosemittel für den Menschen nicht früher freigeben werde, als im Herbst dieses Jahres, sodass es nach wie vor ganz vergeblich ist, wenn Ärzte und Laien sich brieflich, telegraphisch oder persönlich an mich wenden wegen der ausnahmeweisen Überlassung des Mittels zum Gebrauch für schwindsüchtige Menschen. Die Erfahrungen, welche ich inzwischen gemacht habe, lassen mich mehr wie je festhalten an dem Entschluss, über den Kreis derjenigen Tuberkuloseforscher, die jetzt schon mit dem Gange meiner tuberkulosetherapeutischen Arbeiten vertraut sind, nicht hinauszugehen.

M. H., diese nüchternen und, wie ich mich bemüht habe sie zu gestalten, rein sachlichen Auseinandersetzungen enthalten keine Hoffnungen, von denen ich nicht glaube, dass sie sich nicht in absehbarer Zeit vollständig erfüllen werden. Ich habe das, was ich ihnen vorgelesen habe, so abgefasst, dass ich glaube, es wird auch wahr sein, wenn hundert Jahre vergangen sind, und ich hoffe, dass die Verwirklichung dessen, was ich hier vorgetragen habe, nicht zu lange Zeit in Anspruch nehmen wird, während das, was ich jetzt noch sagen möchte, auf einem anderen Gebiet liegt.

Diejenigen unter Ihnen, m. H., welche sich vielleicht noch eines Vortrages erinnern, den ich am 12. März 1903 in Wien gehalten habe, werden damit bekannt sein, dass ein Teil meines hauptsächlichsten Arbeitsprogramms besteht in der Gewinnung einer Milch von Kühen, die auf besondere Art tuberkuloseimmun gemacht worden sind, welche Milch nämlich neugeborenen menschlichen Säuglingen Tuberkuloseimmunität verleihen soll. Ich kann Ihnen zu meiner Freude mitteilen, dass ich mich immer mehr diesem Ziele nähere. Aber ich muss hinzufügen, dass, ehe ich damit in die Oeffentlichkeit treten kann, Jahre vergehen müssen. Ein Tier z. B. hat nicht

weniger als 4 Jahre gebraucht, um es in den Zustand zu bringen, wo ich mit der Milch zweifellos positive Resultate erhalten habe, und dann trat wieder eine Zeitperiode ein, wo das Resultat negativ ausfiel. Aber ich stehe auf dem naturwissenschaftlichen Standpunkt, dass das, was einmal erreicht worden ist, sich bei genauer Kenntnis der Bedingungen, unter welchen das Resultat früher erreicht worden ist, regelmässig erreichen lassen wird. Davon bin ich ausgegangen bei meinem früheren Untersuchungen, und auf diesem Standpunkt stehe ich jetzt noch. Daraus mögen Sie sich die Zuversicht erklären, mit der ich jetzt schon in die Zukunft Blicke zu werfen wage auch bei einem öffentlichen Vortrag. Was ich Ihnen hier über die Immunmilch gesagt habe, ist also noch Zukunftsmusik. Eine andere Sache kann aber jetzt schon verwirklicht werden. Wenn Sie nämlich mit mir in dem übereinstimmen, was ich über eine gesundheitsgemässe Ernährung menschlicher Säuglinge gesagt habe, dann bin ich der Meinung, sollen wir auch konsequent sein und dürfen nicht zurückschrecken vor Kämpfen irgend welcher Art, wenn es sich darum handelt, eine so wichtige Frage zur richtigen Lösung zu bringen. Wer sich erst vollkommen durchdrungen hat von der Wichtigkeit der Ernährung menschlicher Säuglinge mit einer solchen Milch, die die natürlichen gewebebildenden Stoffe unverändert oder wenigstens zum grössten Teil unverändert enthält, kann gar nicht anders handeln, als wie ich es tue, wenn ich rücksichtslos, gegen wen es auch sei, meine Meinung vertrete und sie zum Durchbruch zu bringen versuche. Auf diesem Wege des Kampfes gegen die Erhitzung der Säuglingsmilch habe ich mich anfangs allein gefühlt. Ich freue mich, dass ich jetzt nicht mehr allein stehe, und dass, wie ich, so vielleicht auch mancher andere, der auf diesem Gebiet selbstforschend tätig ist, sich zu dem Motto, zu dem seit wenigen Jahren geflügelten Wort bekennt, das ich in Wirklichkeit schon immer mir zum Grundsatz gemacht habe: zu dem Ihnen allen bekannten geflügelten kaiserlichen Wort, welches heisst: Nicht „ja aber“, sondern „Na also“!

Aus der Diskussion.

I.

M. H., ich bin ausserordentlich erfreut, durch den Herrn Korreferenten Gelegenheit bekommen zu haben, auf die Ursachen einzugehen, warum manche von den veterinärärztlichen Autoritäten und Institutsdirektoren sich so reserviert in dieser Sache verhalten, und ich möchte die Gelegenheit benutzen, die mir ausserordentlich wert ist, gerade in diesem Kreise ein paar Missverständnisse zu beseitigen. Es wird Ihnen ganz gewiss aufgefallen sein, dass alle diejenigen veterinärärztlichen Autoritäten, die Misserfolge gehabt haben sollen mit meiner Bovo vaccination, also z. B. die Herren Ebert-Leipzig, Hutyra-Budapest, alle so enthusiastische Verehrer meiner Methode sind. Das ist doch eigentlich ein merkwürdiger Widerspruch. Ich kann diesen Widerspruch aber mit ein paar Worten aufklären, indem ich nämlich darauf hinweise, dass ich nicht gesprochen habe von meinen wissenschaftlichen Vorversuchen, sondern von der in die Praxis eingeführten Bovovaccination. Was mein verehrter Herr Vorredner angeführt hat von meinen Misserfolgen, betrifft garnicht die Bovovaccination. Die Sache liegt da ganz eigentümlich. Ich bin nämlich nicht in der Lage, wie Herr Geheimrat Damman, die Versuche auf Kosten des Landwirtschaftlichen Ministeriums machen zu können, sondern ich habe sie auf eigene Kosten anstellen müssen. Als nun meine Stallungen nicht mehr ausreichten, da habe ich das abgestossen, was nicht recht gelungen war, von dem ich aber annahm, dass daran Andere sehr interessante wissenschaftliche Erfahrungen machen könnten. So ist es gekommen, dass die Herren Schlegel-Freiburg, Lorenz-Darmstadt, Eber-Leipzig nicht etwa bovovaccinierte Tiere bekommen haben, sondern hauptsächlich oder zum Teil solche Tiere, die zuerst mit abgeschwächtem Perlsuchtvirus geimpft waren und danach lokalisierte Tuberkulose davongetragen hatten. Das sind ausserordentlich lehrreiche Erfahrungen gewesen, aber für die Beurteilung der Bovovaccination scheiden sie von vornherein aus. Soweit es sich um typisch bovovaccinierte Rinder handelt, kommt von Institutsdirektoren als erster Hutyra in Betracht. Dieser hat in der Tat tuberkulöse Herde gefunden. Das war aber gerade der Ausgangspunkt für uns, um das Verfahren richtiger beurteilen zu lernen. Wir fanden: Die Prüfung auf Immunität durch willkürliche Infektion mit Perlsuchtviris darf nicht schon etwa nach wenigen Wochen oder auch Monaten vorgenommen werden, sondern viel später. Die Misserfolge sind gerade bei denjenigen Herren eingetreten, die sich mit mir nicht in Verbindung gesetzt hatten, während Vallée und andere Autoren ausnahmslos günstige Resultate bekommen haben. Woher kommt das? Die Herren haben mich eben gefragt,

bevor sie an die Versuche herangegangen sind. Das naturgemässe ist doch, dass derjenige, der sich in jahrelanger Arbeit, ohne Mühe und Kosten zu scheuen, um die Ausarbeitung einer Methode bemüht hat, auch gefragt wird, ob er nicht mit seinem sachverständigen Rat zu diesen Versuchen beitragen kann. Ich habe immer bedauert, dass ich von dem Preussischen Landwirtschaftsministerium geschnitten worden bin und nie die Gelegenheit gehabt habe, mein Sachverständigenurteil abzugeben.

Unter diesen Umständen verzeihen Sie mir wohl schon, wenn ich hier etwas harte Worte brauche. Deswegen muss ich es auch einschränken, wenn Herr Geheimrat Damman gesagt hat, das Landwirtschaftliche Ministerium habe immer ein wohlwollendes Interesse für meine Versuche bezeigt. Ich habe nichts davon gemerkt.

Das, was sonst ausgeführt ist in dieser Sache, bezieht sich meiner Ansicht nach auf ein Gebiet derjenigen Dinge, die ich als Gelehrtendiskussion angesprochen habe. Die Erfahrungen, die mit dem Diphtherieserum gemacht sind, beweisen ja die Richtigkeit einer solchen Charakterisierung. Wenn es nach den Institutsdirektoren und akademischen Lehrern ginge, würden wir mit der Diphtheriebehandlung noch nicht aus der wissenschaftlichen Diskussion heraus gekommen sein, während doch die Sache praktisch längst abgeschlossen ist. Es gibt sogar jetzt noch Institutsdirektoren und medizinische Autoritäten, die sagen: Die Sache ist immer noch nicht spruchreif.

Wenn Herr Geheimrat Damman der Meinung ist, wir müssten mindestens 8 Jahre warten, bis in der Bovovaccin-Sache Stellung genommen wird, dann sage ich: Glücklicherweise liegt die Sache so, dass in Belgien und Frankreich die Bovovaccination schon offiziell in Angriff genommen wird. Ich bin fest überzeugt, wenn erst von Frankreich die Nachricht kommt, dass meine Schutzimpfungsmethode in Gang gekommen ist, werden wir in Preussen auch nachfolgen. Dasselbe Schauspiel hat sich ja beim Diphtherieserum vollzogen, das auch erst in Paris als brauchbar abgestempelt werden musste. Auch mit dem Bovovaccin ist die Erfahrung schon so weit gediehen, dass er Institutsversuche nicht mehr nötig hat. Ich appelliere jetzt garnicht mehr an den Staat. Ich glaube die Sache geht sogar viel besser vorwärts, wenn in verschiedenen Impfcentren privatim Versuche gemacht werden. Der Erfolg ist ja schon da, denn von Monat zu Monat vermehren sich die Anforderungen an den Impfstoff, und wir werden bald über eine Statistik verfügen, die alle unsere Voraussetzungen bestätigt. Ich muss auf das energischste meinen Standpunkt wahren, der dahin geht, dass die Zeit der Vor- und Nachprüfungen in den Instituten längst vorüber ist. Was jetzt noch gelernt werden kann, kann nur aus der Praxis gelernt werden, und ich würde mich freuen, wenn von denjenigen Herren, die selbst Erfahrungen gemacht haben auf diesem Gebiet, hier Mitteilungen gemacht werden.

II.

M. H., ich bin mit dem allergrössten Interesse den vielen praktischen, ausserordentlich wichtigen Auseinandersetzungen hier in Ihrem Kreise gefolgt, und ich sehe, dass die Berührungen noch viel intimer sind, die ich zur Landwirtschaft habe, als ich sie mir schon früher vorgestellt habe.

Gelegentlich dieser Ausführungen ist nun ein ganzes Bukett von Fragen entstanden, die ich beantworten soll. Ich weiss nicht, ob ich nicht doch die eine oder andere Blume aus diesem Bukett bei dem Sammeln verloren habe; ich will mich aber wenigstens bemühen, auf alle diese Anfragen eine präzise Antwort zu geben.

Vorausschicken möchte ich den Ausdruck meiner Freude darüber, dass Herr Geheimrat Damman die Freundlichkeit gehabt hat, anzuerkennen, dass wir im Grunde genommen gar nicht so sehr verschiedener Meinung sind, und dass auch er der Bovovaccination freundlich gegenübersteht. Aber wie immer, wenn ich etwas anerkenne, habe ich auch gleich ein kleines Anhängsel von Kritik, und da richtet sich meine Kritik gegen die Wendung des Herrn Geheimrat Damman, worin er sich zu dem Grundsatze bekennt: ob Koch-Schütz'sches Mittel, ob Bovovaccin, ist mir alles egal, wenn es nur hilft, und das bessere nehme und empfehle ich. Nun, ganz so kühl und objektiv kann ich dieser Frage nicht gegenüberstehen. Ich beantworte im Folgenden gleichzeitig eine andere Frage, die von Herrn Grafen Schwerin oder von Herrn Ring an mich gerichtet ist, was nämlich die Unterschiede zwischen diesen beiden Mitteln, dem Schütz'schen und dem meinigen, anbetrifft.

Diese Unterschiede lassen sich nun auf ein Nichts reduzieren. Die Schütz'sche Methode enthält nichts, was ich nicht vor drei Jahren im 5. Hefte meiner Beiträge zur experimentellen Therapie publiziert habe. Da ist nämlich das Verfahren, welches jetzt als neu proklamiert wird, ganz genau beschrieben. Ich habe aber aus praktischen Gründen dieses Verfahren der Verwendung von *frischen* anthropogenen Tuberkelbacillen verlassen; es ist nun wieder aufgenommen worden durch Herrn Schütz; es unterscheidet sich in nichts von dem, was ich früher als wissenschaftliche Voruntersuchung bezeichnet habe, jetzt aber unter neuem Namen in die Oeffentlichkeit gelangt. *Mein Bovovaccin besteht bekanntlich aus getrockneten und dadurch abgeschwächten anthropogenen Tuberkelbazillen.*

Wenn nun Herr Geheimrat Damman sagt: er prüft beides und das Beste behält er, ja dann ist dies ein Grundsatz, der, aus der Bibel zitiert, so lautet: prüfet alles und das Beste behaltet. Das klingt

ganz leidlich. Aber wenn dieser Grundsatz als Aufforderung zum Expropriationsverfahren aufgefasst wird, dann, meine ich, entspricht das doch nicht ganz dem Sinn der Bibel. Denn schliesslich handelt es sich hier nicht um eine res publica und res integra, sondern um eine Methode, die ich längst veröffentlicht habe, die mein geistiges Eigentum ist, und da ist es nicht ganz gleichgiltig, ob diese Methode von dem Herrn Minister für Landwirtschaft unter fremdem Namen den ihm unterstellten Beamten empfohlen wird, was in der Tat eine Schädigung für mich bedeutet. Aber darüber würde ich mich nicht beklagen. Ich weiss, wie die Welt über Prioritätsfragen denkt; die hat nicht dieselben Erwägungen, wie ich sie als Erfinder habe, und deshalb möchte ich auch auf den sachlichen Unterschied zwischen meinem Bovovaccin und dem Schütz'schen Mittel noch eingehen.

Dieser Unterschied reduziert sich in der Hauptsache auf die Empfehlung des Schütz'schen Impfstoffs zur einmaligen Einspritzung, was anscheinend ein Vorzug ist für die impfenden Landwirte, während der Bovovaccin nach meiner Vorschrift zweimal eingeimpft werden soll. Ich glaube, dieser Unterschied stützt sich auf ein Verfahren, in dem Herr Schütz schon früher sich betätigt hat. Als die Schweinerotlauf-Schutzimpfung eingeführt wurde von Lorenz und überall praktische Anerkennung fand, kam Schütz mit einem Mittel, das er Susserin nannte, welches gleichfalls bloss einmal eingespritzt werden sollte, und welches gleichfalls vom Landwirtschaftsministerium als neues Mittel empfohlen wurde, und so ist das Susserin in die Praxis hineingekommen. Als einige Zeit vergangen war, musste auch das Susserin — ebenso wie der Lorenz'sche Impfstoff — zweimal geimpft werden, und ich glaube, wir werden dieselben Erfahrungen auch mit dem Schütz'schen Perlsuchtmittel machen. Denn nicht ohne Grund habe ich die Benutzung frischer Tuberkelbazillen für die Rinderschutzimpfungen fahren lassen — ich will auch verraten, warum. Was Koch und Schütz angeben, ist ganz richtig; es ist kein Zweifel, dass auch die einmalige Einspritzung von Tuberkelbazillen genügende Schutzwirkung ausüben kann. Als ich aber die Sache in die Praxis einführen wollte, zeigte sich, dass das Verfahren nicht passt, wenn man nicht absolut sicher ist, dass wir es mit noch nicht tuberkulös infizierten Kälbern zu tun haben. Wenn ich es aber mit einem tuberkulosedurchseuchten Stall zu tun habe, dann liegt die Sache so, dass ein grosser Prozentsatz der Tiere nach der Impfung mit frischen Tuberkelbazillen bedenklich erkrankt. Ich kann Ihnen im Vertrauen sagen, dass ich aus der Praxis Nachrichten bekommen habe, wo diese Erfahrung — nicht zu meiner Ueberraschung; denn ich sah doch mit einiger Spannung dieser Tatsache entgegen — wo diese Erfahrung in der Praxis tatsächlich mit dem Schütz'schen Mittel gemacht ist. Auf Verlangen kann ich Ihnen den Originalbericht darüber vorlegen.

So steht also die Sache, dass ich, kurz zusammenfassend, nur erwähnen kann: dieses Vorgehen von Geheimrat Schütz erinnert lebhaft an die Angelegenheit, die Lorenz in der Tierärztlichen Wochenschrift vom Jahre 1901 unter dem Titel „Susserin-Reklame und -Gutachten" dokumentarisch belegt hat. Herr Geheimrat Dammann war ja in diese Sache auch mit hineingezogen; nötigenfalls wird er ihnen authentische

Auskunft darüber geben können, dass ich ganz nach den Akten in meinem Referat mich über die Susserin-Angelegenheit ausgedrückt habe.

Damit kann ich diese Frage hier als erledigt betrachten und möchte nun auf das, was die sonstigen Tuberkulose-Impfstoffe betrifft, noch eingehen.

Das Tuberkulase-Verfahren können wir füglich aus der Diskussion lassen. Ich habe selbst gesagt, dass ich die Gelegenheit gern benutze, darüber, so viel ich jetzt darüber sagen kann, mich öffentlich auszusprechen. Aber ich habe gleich hinzugefügt, dass das eigentlich nur eine von mir benutzte Gelegenheit ist, um meine Pariser Ausführungen etwas zu ergänzen. Ich habe weiterhin betont, dass das Verfahren kostspielig ist, dass es ausserdem während eines Zeitraumes von 14 Tagen bis 4 Wochen öfters angewandt werden muss. Es verbietet sich also schon aus diesem Grunde als allgemeingiltiges Verfahren zur Perlsuchtbekämpfung.

Die Bovovaccination anzuwenden, ist für die ganz jungen Kälber immer noch das einfachste, das billigste und das beste. Haben wir aber fertige, ausgewachsene Kühe vor uns, die wir zur Kindermilchgewinnung benutzen wollen, dann wird gelegentlich auch das Tuberkulase-Verfahren in sein Recht treten, und ich hoffe an mehreren Stellen Gelegenheit zu bekommen, um zu sehen, ob es an der Zeit ist, mit diesem Verfahren auch die Bekämpfung der menschlichen Tuberkulose zu versuchen.

Die Frage, die Herr Graf von Rantzau an mich gestellt hat, wie es mit der Schädlichkeit des Bovovaccins steht, kann ich ganz präzis beantworten. Sie werden, wenn auch ganz flüchtig, aus dem, was auf dem Pariser internationalen Tuberkulose-Kongress als Gesamtbeschlüsse veröffentlicht worden ist, den Eindruck bekommen haben, dass wir mit der alten Irrlehre brechen müssen, dass jeder Tuberkelbazillus, der irgendwo mal in den Menschen hineinkommen kann, gleich Tuberkulose und Schwindsucht erzeugen müsste. Das ist vollkommen irrig. Ich bin so weit gegangen vor einigen Jahren, zum Entsetzen der Andersgläubigen, dass ich sagte: es ist noch nie und nirgends der Beweis geliefert worden, dass durch Einatmen menschlicher Tuberkelbazillen durch die Mundhöhle hindurch in den Kehlkopf und in die Lungen ein erwachsener Mensch schwindsüchtig geworden ist. Damals war das eine so unerhörte Behauptung, dass ich dafür beinahe gesteinigt wurde.

In Paris hätten Sie zuhören sollen, wie Niemand mehr offen sich bekannte zu der alten Irrlehre, wonach der Tuberkulosebazillus in den Kehlkopf und in die Lungen hineinfliegt mit dem Luftstrom und auf diese Weise Schwindsucht erzeugt, so dass diese alte Lehre als Irrlehre betrachtet werden kann. Sie werden verstehen, dass diejenigen, die sich grösste Verdienste auf dem Gebiete der Tuberkuloseforschung erworben haben und eine grosse Schule gemacht haben, nicht mit dem Alten plötzlich brechen können; das liegt in der Schwerkraft begründet, die ja die Natur beherrscht, und da lasse ich mich nicht auf Debatten mit Kollegen ein, die prinzipiell auf anderem Standpunkt stehen, wie ich. Also diese Tuberkulosegefahr, die den Impfern drohen soll und den Angehörigen der Impfer von Seiten des

aus getrockneten und abgeschwächten Tuberkelbazillen bestehenden Bovovaccin, die halte ich für ausgeschlossen. Was dagegen die Frage angeht, ob der Bovovaccin nicht auch dem Menschen Tuberkuloseschutz verleihen kann, so kann ich mich nicht öffentlich darüber aussprechen; ich sammle aber schon seit langer Zeit Beobachtungen, ob nicht diejenigen Personen, die in meiner eigenen Umgebung in grosser Zahl Tiere geimpft haben und dabei sich Fingerverletzungen und andere Sachen zugezogen haben, — ob die nicht inbezug auf die Tuberkulosegefahr günstig beeinflusst sind. Bisher habe ich immer den Eindruck bekommen, dass tuberkulöse Menschen, welche viel mit dem Bovovaccin arbeiten, sich danach besser befunden haben. Indessen darüber bin ich wissenschaftlich noch nicht ganz aufgeklärt. Aber eine andere Sache ist ganz sicher: nirgendwo ist bis jetzt der Beweis geliefert worden, dass durch diese getrockneten und abgeschwächten Bazillen, die zum Teil schon tot sind, jemals ein Mensch schwindsüchtig geworden ist. Ganz anders steht es mit den Perlsuchtbazillen; wer sich mit denen impft, der, glaube ich, steht viel eher vor der Gefahr, dass er darnach eine Lokaltuberkulose und später eine allgemeine Tuberkulose bekommt. Denn das ist für mich ganz klar: die Natur macht vor dem menschlichen Organismus nicht Halt mit ihren Gesetzen, und für alle lebenden Wesen ist nach allem, was wir wissen, der Perlsuchtbazillus viel schlimmer als der menschliche Bazillus. Es müsste ganz merkwürdig sein, wenn nun auf einmal von diesem gesetzmässigen Verhalten der Mensch eine Ausnahme machen sollte. Wenn wir in dieser Frage einig sind, dann ergibt sich die Beantwortung der Anfrage des Herrn Grafen Rantzau ganz von selbst: dann müssten ja die Viehwärter, die Melker, die immerfort mit den tuberkulösen Kälbern zu tun haben, dutzendweise die Zeichen einer tuberkulösen Infektion zeigen. Die Schlächter zeigen das öfter, und bei anderen Leuten, die Gelegenheit haben, sich die Finger zu verletzen bei ihren Arbeiten mit Perlsuchtvirus, kommt es auch öfter vor. Aber das möchte ich noch sagen: Beim Bovovaccin halte ich es für völlig ausgeschlossen, dass er eine Gefahr für den Impfer und sonst jemand bedeuten könnte.

Soweit demnach die Gründe für die ausschliessliche Benutzung von studierten und geprüften Veterinärärzten für die Impfung hergeholt werden aus der Gefahr der Ansteckung, so, glaube ich, habe ich schon die Frage mit den vorigen Auseinandersetzungen beantwortet. Ganz etwas anderes ist es, wenn ich nun eine allgemeine Beantwortung, ob Laien oder Veterinärärzte, hier geben will. Das ist ein sehr heikles Gebiet; da kommen sehr viele persönliche und andere Interessen dazu; ich würde in ein Wespennest hineinstechen, wenn ich klipp und klar die Antwort geben wollte: ja, jeder Laie kann die Impfung unternehmen. Die Antwort kann ich nicht geben, aber ich kann Ihnen mitteilen, dass z. B. die besten Impfer in meiner Umgebung meine Laboratoriumsdiener sind; die sind diejenigen sogar, die solche Geschicklickkeit und Übung darin haben, dass jeder, der hineinkommt, auch wenn er ein studierter Mann ist, eigentlich erst durch einen Laboratoriumsdiener die vorschriftsmässige Bovovaccination kennen lernt. Also die Möglichkeit, dass jemand

anders als ein diplomierter Veterinär das machen kann, liegt vor. Und wenn ich die ausserordentliche Schwierigkeiten inbezug auf die Beschaffung von ausreichendem Personal für die Schutzimpfung des gesammten Rindviehs erwäge, — wenn ich erwäge, dass eine Impfung in so grossem Massstabe durch die vorhandene Zahl von Veterinärärzten garnicht ausgeführt werden kann, dann, glaube ich, bleibt uns garnichts anderes übrig, als auf andere Impfer zurückzugreifen. Wohl aber möchte ich dafür sein, dass doch das ganze Impfgeschäft zum mindesten unter der Oberaufsicht eines beamteten Tierarztes steht; das kann ja der Provinzial-, der Departementstierarzt sein. Also ich möchte unter keinen Umständen die Frage in dem Sinne beantworten, dass daraus etwa Material entnommen wird, was mich als feindlich oder unfreundlich gegenüber dem Standesinteresse der Veterinärärzte hinstellen könnte. Aber was ich sachlich darüber sagte, das werden Sie ja wohl dem entnommen haben.

Ich glaube, in der Hauptsache dasjenige beantwortet zu haben, was an Fragen an mich gestellt ist.

M. H., Herr Steinmeyer fragt, wie es mit der Vorprüfung mit Tuberkulin steht. Da stehe ich so, dass ich sage: in der Praxis ist das weder notwendig noch allgemein durchführbar. Herr Graf Schwerin hat Ihnen das schon mitgeteilt, dass wir im Bovovaccin selbst ein Mittel besitzen zur Erkennung, ob ein Tier tuberkulös infiziert ist oder nicht. Nämlich die tuberkulös infizierten Kälber reagieren stärker auf Bovovaccin als die nicht infizierten. Solange es sich um wissenschaftliche Voruntersuchungen handelte, habe ich auf strengste gefordert, dass jedes Tier vorher mit Tuberkulin vorgeprüft werden muss, damit man nachher die Statistik einwandsfrei zusammenstellen kann; für die grosse Praxis halte ich aber die vorherige Tuberkulinimpfung für ganz überflüssig, wenn es sich um die Bovovaccination handelt.

Eines möchte ich zum Schluss noch sagen: das ist nämlich der Ausdruck der Freude darüber, dass Herr Graf Bernstorff so anerkennend des Herrn Professor Bang gedacht hat, dieses so verdienten dänischen Forschers, der tatsächlich wichtige Fragen der Tuberkulosebekämpfung erst so formuliert hat, dass man an die Perlsucht-Bekämpfung mit einiger Aussicht auf Erfolg herangehen konnte. Ich kenne diesen Forscher genau, ich verehre ihn ausserordentlich, und ich möchte daran erinnern, dass alles, was auf dem Gebiet der hygienischen Tuberkulosebekämpfung beim Rindvieh geschieht, an den Namen Bang anknüpft. Wenn ich bemängele, dass mit andern Namen gewisse Modifikationen des Bangschen Verfahren in der Öffentlichkeit verbunden werden, so möchte ich Ihnen zu meiner Rechtfertigung den Namen Lister erwähnen. Der hat das unsterbliche Verdienst, zur Verhütung der Wundinfektionskrankheiten uns die Wege geebnet zu haben. Er hat anfangs gefordert, dass man mit Karbolsäure, mit dem Karbol-Spray, mit allen möglichen Vorsichtsmassregeln vorgehen muss, dass man antiseptisch vorgehen muss. Jetzt stehen wir auf dem Standpunkt, dass von den ursprünglischen Forderungen Listers fast gar nichts nötig ist; die Asepsis, die einfachen Reinlichkeitsmassregeln genügen. Aber, m. H., Lister ist doch derjenige, der die Sache in Gang gebracht hat, und wenn hinterher dieser oder jener Chirurg einen Be-

standteil in Listers Ausschaltung der accidentellen Wundinfektion als zu viel hinstellt und einen andern als zu wenig, dann müssen wir doch dankbar immer in erster Linie desjenigen gedenken, der der Erste war auf dem neu zu erobernden Gebiete, der bahnbrechend hier vorangegangen ist. Deshalb möchte ich, um an meiner Stellungnahme keinen Zweifel zu lassen, dem besonders Ausdruck geben, dass ich unter denjenigen, die bei der Bekämpfung der Rindertuberkulose das grösste Verdienst haben, Bang in erster Reihe zu nennen geneigt bin.

2. Über alimentäre Tuberkuloseinfektionen im Säuglingsalter.

(Abgekürzte Wiedergabe einer gleichlautenden Veröffentlichung des Verfassers in Brauer's Beiträgen zur Klinik der Tuberkulose).

I.

Durch anatomische, physiologische, ätiologische, epidemiologische und experimentell-therapeutische Studien bin ich zu der Überzeugung gelangt, dass das Tuberkulosevirus bei neugeborenen menschlichen Individuen, durch die intestinalen Schleimhäute hindurch, viel leichter in den Lymphstrom und Blutstrom übergeht, wie bei erwachsenen Menschen. Ich vertrete ferner die Meinung, dass das von Rindern stammende Tuberkulosevirus bei gleicher Dosierung nicht eine geringere durchschnittliche Virulenz für menschliche Säugetiere besitzt, wie das von menschlichen Tuberkulosefällen herstammende Virus; sondern, dass der Mensch keine Ausnahme von der Regel macht, nach welcher das Rindertuberkulosevirus für alle Säugetiere durchschnittlich eine stärkere Virulenz besitzt, wie das Menschentuberkulosevirus, und dass die auch nach meinem Dafürhalten grössere Gefährlichkeit des menschlichen Tuberkulosevirus nicht durch seine stärkere Virulenz, sondern durch die reichlicher dargebotene Infektionsgelegenheit bedingt wird[1].

Weiterbin halte ich bis zum Beweise des Gegenteils daran fest, dass alimentäre Infektionen menschlicher Säuglinge mit Tuberkulosevirus nicht viel anders sich verhalten werden, wie die Kälberinfektionen im Gefolge der Ernährung mit tuberkelbacillenhaltiger Milch. Die tuberkulösen Infektionen der Saugkälber verlaufen nach meiner experimentellen Erfahrung so, dass die fortgesetzte Aufzucht mit einer Milch, welche sehr viel Tuberkelbacillen enthält, ähnliche Zustände von generalisierter Tuberkulose bewirkt, wie man sie nach intravenösen Einspritzungen subakut tödlicher Dosen von Tuberkulosevirus beobachten kann. Bei weniger starken, aber oft wiederholten intestinalen Infektionen sieht man Zustände entstehen, welche grosse Ähnlichkeit haben mit der Tabes mesaraica und mit srofuloseähnlichen Tuberkulosesymptomen. Wenn nur wenig Tuberkelbacillen in den Tubus alimentarius der Saugkälber gelangten, wenn vielleicht die Milch ursprünglich gar keine Tuberkelbacillen enthielt, wenn jedoch in einem stark tuberkulosedurchseuchten Stall irgendwie in das Kälbermaul gelangte Tuberkelbacillen mit der Milch in den Magendarmkanal hinuntergespült

1) Wenn R. Koch zum Beweise für seine gegenteilige Meinung sich auf v. Baumgartens Mitteilung über das negative Ergebnis der Übertragung von Rindertuberkulosevirus auf krebskranke Menschen beruft, so fehlt das Kontrollexperiment, welchem zufolge unter denselben Versuchsbedingungen menschliche Tuberkelbacillen ein positives Resultat geben.

werden, dann glaube ich auf Grund von eigenen Beobachtungen, dass danach bloss geringfügige Herderkrankungen entstehen, die unter Umständen in Heilung übergehen können, andere Male aber nach längerer Zeit zur Tuberkulin-Überempfindlichkeit Veranlassung geben und noch später, nach Schädlichkeiten verschiedener Art, progressive Perlsuchterkrankung der Bauchorgane und Brustorgane bewirken können. Die Lungentuberkulose der erwachsenen Rinder ist nur das typische Ende solcher chronisch verlaufender, epizootischer Tuberkulose-Infektionen im Säuglingsalter, die nicht mit Selbstheilung endigten. Beim Menschen können wir die Frage nach dem Verlauf der in Phthisikerwohnungen kaum vermeidlichen Infektionen der Säuglinge nicht mit Sicherheit entscheiden; ich finde aber nichts, was in unlöslichem Widerspruch stände mit dem Satz, den ich in meinem Berliner Vortrage (1904) folgendermassen formulierte:

„Die menschliche Lungenschwindsucht ist bloss das Ende vom Liede, welches einem Schwindsuchtskandidaten schon an der Wiege gesungen worden ist.“

Auf den ersten Blick sehr eindrucksvolle Beweise für die Schwindsuchtentstehung nach Inhalation von Tuberkelbacillen durch erwachsene Menschen halten einer sorgfältigen und vorurteilsfreien Kritik nicht stand, wie ich an einer in der Koch-Flüggeschen Zeitschrift aus dem Berliner Institut für Infektionskrankheiten publizierten Arbeit (Mitulescu) gezeigt habe.

Ebensowenig vertragen eine ernsthafte Kritik andere, in der Koch-Flüggeschen Zeitschrift aus Flügge's Breslauer Institut veröffentlichte Arbeiten mehrerer Autoren (Speck, Heymann), welche mich Dinge sagen lassen, die ich nie behauptet habe. Immerhin dürfte es nicht überflüssig sein, gegenüber dem vielen Missverstand und Unverstand, mit welchem die Schwindsuchtentstehung und Schwindsuchtbekämpfung im allgemeinen, und meine Lehre von den Beziehungen der Säuglingsmilch zur Tuberkulosebekämpfung im besonderen, in der medizinischen Tagesliteratur behandelt wird, wenn ich meine eigene Auffassung der Sachlage zusammenfassend so wiederzugeben versuche, dass jede irrtümliche Auffassung ausgeschlossen ist.

II.

Unter Mitwirkung vieler erprobter Mitarbeiter innerhalb und ausserhalb meines Marburger Instituts sind von mir im Laufe der letzten 8 Jahre Versuche zum Zweck einer wirksamen Bekämpfung der Tuberkulose des Menschen und seiner wertvollen Haustiere unternommen worden, welche mich zunächst zu einem Schutzimpfungsverfahren gegenüber der Rinderperlsucht geführt haben.

Meine erste Mitteilung über gelungene Tuberkuloseschutzimpfungen beim Rinde erfolgte 1901 in meinem Stockholmer Vortrag, gelegentlich der ersten Nobel-Feier, mit folgenden Worten:

„Nachdem durch gelegentliche Beobachtungen an spontan genesenen, tuberkulös-infizierten Rindern der Gedanke nahegelegt war, dass die für Rinder schwach wirksamen Tuberkelbacillen-Modifikationen sich verhalten, wie die Vaccins zum verderblichen Virus, habe ich den Versuch unternommen, in systematischer Weise junge Rinder tuber-

kulose-immum zu machen mit lebenden Tuberkelbacillen. Die genaue Darstellung dieser Immunisierungsversuche mit den ausführlichen Protokollen und Temperaturkurven wird voraussichtlich im Monat März künftigen Jahres[1]) in meinen Beiträgen zur experimentellen Therapie erfolgen. An dieser Stelle möchte ich folgende Ergebnisse obenanstellen. Für Rinder verzichte ich auf die subkutane Vorbehandlung zu Immunisierungszwecken, und ich benutze statt dessen ausschliesslich die intravenöse Injektion. Zur Immunisierung wähle ich Tb-Msch[2]) (3267), gehe dann über zu Tb-Rd (Nocard) und benutze schliesslich als stärkstes Tuberkulosevirus eine Ziegenpassagekultur.

Ich habe auch Versuche gemacht mit ursprünglich starkem Rindertuberkulosevirus, welches im Vakuum bei Zimmertemperatur getrocknet wurde und lange Zeit liegen blieb, wodurch die krankmachende Fähigkeit sehr herabgesetzt wird. Soweit es sich dabei um Reinkulturen auf künstlichen Nährböden handelte, bin ich mit dem Ergebnis nicht sehr zufrieden gewesen: besser fielen die Versuche mit getrockneten Perlknoten und tuberkulösen Organen von Rindern aus.

War durch die Vorbehandlung ein Rind gegen Rd-virulente Tb-Kulturen immun geworden, so war gleichzeitig auch die Immunität gegen Rd-virulente Tb-Msch (Ziegenpassage) nachweisbar und umgekehrt, was nicht sehr dafür spricht, das Tb-Msch und Tb-Rd verschiedenartig sind.

Nachdem die Möglichkeit der Tuberkulose-Immunisierung von Rindern durch meine Marburger Versuche bewiesen ist, tritt jetzt die Aufgabe an uns heran, durch besondere Versuche zu erforschen, in welcher kürzesten Zeit, mit welchem Mindestmass von Schädigung für das zu immunisierende Tier, und mit welchem Mindestmass an finanziellen Opfern der Tuberkulose-Schutz von Rindern in der Praxis zu erreichen ist. Ich habe zur Erforschung dieser Verhältnisse Unterkunftsräume und Weideplätze für eine grosse Rinderzahl mir verschafft, und ich gedenke den mir durch die Nobelstiftung zugeflossenen grossen Geldpreis dazu zu verwenden, um in noch umfangreicherer Weise als bis jetzt den Beweis für die Möglichkeit und praktische Durchführbarkeit einer Bekämpfung der Rindertuberkulose auf dem Wege der Pasteurschen Schutzimpfung zu führen.

Ich brauche wohl nicht erst noch besonders hinzuzufügen, dass die Bekämpfung der Rindertuberkulose nur eine Etappe bedeutet auf dem Wege, welcher schliesslich zur wirksamen Verhütung der Menschentuberkulose führen soll. Ich wollte hier aber nicht Hoffnungen aussprechen, sondern Tatsächliches berichten. Und als Tachsache glaube ich Ihnen die gelungene Rindertuberkulose-Immunisierung berichten zu dürfen."

Bevor ich diese Sätze in Stockholm vortrug (12. XII. 1901), waren zwar wiederholt Behauptungen von gelungenen Tuberkuloseimmunisierungs-Experimenten aufgestellt worden; aber weder Hans Buchner's Angaben über prophylaktische Arsenbehandlung, noch R. Koch's und seiner Schüler Mitteilungen über die schützende und

1) Cf. Heft 5 meiner „Beiträge" (1902).

2) Tb = Tuberkelbacillen. Die mit deutschen Letten gedruckten Zeichen Msch, Rd, u. s. w. bedeuten „vom Menschen herstammend" bezw. „vom Rinde herstammend."

heilende Wirkung seines Alt-Tuberkulins, und später seines Neutuberkulins; noch auch Yabes und Marmoreks Publikationen aus dem Pariser Pasteur-Institut konnten bei der experimentellen Nachprüfung durch andere Forscher bestätigt werden. Dagegen ist die Brauchbarkeit der von mir in Stockholm summarisch mitgeteilten Rinder-Immunisirungsmothode in mehreren Publikationen von zuverlässigen Tuberkuloseforschern anerkannt worden, seitdem ich im Frühjahr 1902, im 5. Heft meiner „Beiträge zur experimentellen Therapie" meine Methode genau beschrieben und durch zahlreiche Protokolle erläutert habe.

In dem 5. Heft meiner „Beiträge" in der Einleitung (S. VI), sagte ich über die Verwendungsweise des noch jetzt für meine Rinder-Immunisierungen in der landwirtschaftlichen Praxis dienenden Tuberkelbacillenstammes Tb. 1 (3267), den ich gegenwärtig mit dem Namen „Bovovaccin" bezeichne:

„Wir müssen erst reichlichere Erfahrungen abwarten, ehe wir uns darüber endgültig schlüssig werden, ob wir nicht der frischen Tb. 1-Kultur voraufgehen lassen die Vorbehandlung mit alten „Vakuum-Tb.," d. h. mit noch lebenden, aber im Vakuum eingetrockneten Tuberkelbacillen."

Ich habe mich in Marburg inzwischen in oft wiederholten Versuchen davon überzeugt, und Prof. Hutyra hat dieselbe Erfahrung gemacht, dass das im Heft 5 empfohlene Verfahren durchaus zuverlässig ist; für weit von Marburg abgelegene Gutsbezirke habe ich mich jedoch zur Abgabe des Impfstoffs in Trockenform entschlossen mit der Weisung, dass gesunde Kälber im Alter von 3 Wochen bis 12 Wochen der Erstimpfung und ca. 12 Wochen später einer Zweitimpfung unterzogen werden sollen. Wie im einzelnen die Impfungen auszuführen sind, ist in den Gebrauchsanweisungen, welche vom Marburger Behringwerk durch Dr. Siebert den Impfstoffsendungen stets beigefügt werden, genau beschrieben worden. (cfr. Vorwort S. IX ff.)

Gegenwärtig existiert schon eine grössere Zahl von Kühen, welche durch Jennerisierung (Bovovaccination) gegen Perlsucht-Erkrankung mit vollem Erfolge geschützt sind. Ob die Milch dieser Kühe die wichtige Rolle im Kampf gegen die Tuberkulose des Menschen zu spielen berufen ist, welche ich ihr in meinen früheren Mitteilungen zuerteilt habe, kann naturgemäss nicht von heute zu morgen entschieden werden. Jahr und Tag muss auch darüber vergehen, ehe ich eine sichere Antwort auf folgende Fragen haben werde: Bleiben die gegenwärtig ganz tuberkulosefreien Kühe nach längerer Benutzung zur intensiven Milchproduktion gegen Perlsucht geschützt? Bleibt die Mischmilch aus Stallungen, in welchen einwandsfrei immunisierte Kühe in grösserer Zahl aufgestellt sind, dauernd, auch bei genauester Prüfung, frei von Tuberkelbacillen, so dass wegen der Gefahr der Uebertragung von tuberkulösem Virus eine Milchsterilisierung nicht mehr erforderlich ist? Kann mit der Milch von hochimmunen Kühen auf Säuglinge Tuberkuloseschutz übertragen werden? Kann mit Hilfe meiner Milch-Konservieruug, welche die Haltbarkeit der heilsamen Eigenschaften einer reinlich von gesunden Kühen gewonnenen Rohmilch verlängert, die erschreckend hohe Sterblichkeit der künstlich ernährten Säuglinge

auch in Grossstädten mit Erfolg bekämpft werden, und wird dann damit einem Übel entgegengearbeitet, welches mehr junge Menschenleben vernichtet als alle übrigen Infektionskrankheiten der ersten Lebensjahre zusammengenommen?

Ich will dahin gestellt sein lassen, wie auf diese Fragen später die Antwort lauten wird; inzwischen muss mir selbstverständlich viel daran liegen, dass über meine Stellungnahme zur Beurteilung der Beziehungen zwischen der künstlichen Säuglingsernährung mit Kuhmilch und der Schwindsuchts-Ätiologie nichts Falsches in Ärztekreisen und im Publikum Glauben findet, was, wenn auch nicht darauf berechnet, so doch sehr geeignet dazu ist, a priori meine Tuberkulose-Bekämpfungsarbeiten zu diskreditieren.

Um das zu verhüten, will ich das wesentliche meiner in Vorträgen und Druckschriften im Laufe der letzten Jahre ausgesprochenen Anschauungen an dieser Stelle kurz wiedergeben.

III.

Es wird gegenwärtig allgemein anerkannt, dass die von Milchhändlern in Grossstädten für den Preis von ca. 20 Pfennigen pro 1 Liter zu beziehende Milch, mag sie sterilisiert, pasteurisiert, roh oder sonst irgendwie in die Familienwohnungen gelangen, als Säuglingsnahrung nicht geeignet ist. Dabei wird nach den sorgfältigen Berechnungen, welche ich der Freundlichkeit des Herrn Graf Schwerin-Wolfshagen verdanke, auf grösseren Mecklenburger Gütern, selbst bei Ausnützung aller modernen Hilfsmittel, von dem Milchproduzenten kein höherer Preis als durchschnittlich 10 Pfennig für 1 Liter Milch herausgewirtschaftet. In Mecklenburg-Strelitz existieren auf manchen Gütern gänzlich tuberkulosefreie Milchviehbestände. Die aus diesen tuberkulosefreien Beständen frisch gewonnene Milch ist als Nahrung für menschliche Säuglinge wertvoller, wie die von vielen „Sanitäts-Molkereien," „Milchkuranstalten," „Musterstallungen" usw. zu hohen Preisen gelieferte „Kindermilch" der grossen Städte, falls diese Milch nicht von tuberkulosefreien Viehbeständen herstammt. Nun liegt aber die Sache sehr häufig so, dass grossstädtische Molkereien mit Kindermilch-Produktion zwar beim Ankauf des Melkviehes auf Tuberkulosereinheit achten und nur Kühe einstellen, welche auf Tuberkulin nicht reagieren, die weitere Kontrolle durch die Tuberkulinprobe aber unterlassen, weil die Kühe grösstenteils nach einiger Zeit positiv reagieren. Wer aber als Molkereibesitzer alle positiv reagierenden Tiere sofort ausmerzen wollte, dem würde der grossstädtische Milchbetrieb selbst bei einem Milchpreise von 40 bis 60 Pfennigen pro 1 Liter kaum nutzbringend sein können.

So kann es kommen, dass die Säuglinge, welchen diese teure Kindermilch als Rohmilch im Vertrauen auf ihre tadellose Beschaffenheit verabreicht wird, der intestinalen Tuberkuloseinfektion mehr ausgesetzt sind, wie solche Säuglinge, welche die billige Marktmilch in abgekochtem Zustande erhalten.

Dafür sind dann freilich die letzteren denjenigen Ernährungsstörungen mehr ausgesetzt, welche nament-

lich im Sommer die hohe Kindersterblichkeit im Gefolge haben.

Wir haben also mit der Tatsache zu rechnen, dass einerseits in tuberkulosefreien landwirtschaftlichen Milchbetrieben tadellose Säuglingsmilch gewonnen werden kann, die der Produzent kaum mit 10 Pfennig verwertet, und dass andererseits in grösseren Städten gegenwärtig für das Dreifache bis Sechsfache dieses Preises einwandsfreie Säuglingsmilch häufig nicht zu bekommen ist. Wie kommt das?

Die Antwort auf diese Frage ist einfach die, dass der landwirtschaftliche Milchproduzent in Grossstädte seine ursprünglich tadellose Kuhmilch nicht überführen kann, ohne dass sie wesentlich verschlechtert wird.

Während eines Transportes, dessen Dauer, von der Milchentleerung aus dem Kuheuter bis zur trinkfertigen Abgabe an die grossstädtischen Konsumenten gerechnet, mehr als 12 Stunden beträgt, wird nämlich eine ohne besondere konservierende Massnahmen verschickte Rohmilch zur Säuglingsernährung untauglich. Andererseits erfordert jedes Konservierungsverfahren einen mehr oder weniger beträchtlichen Kostenaufwand, und ausserdem dringt jetzt die Kenntnis der Tatsache, dass speziell die durch Erhitzen vor dem Sauerwerden für einige Zeit geschützte Milch nur ein sehr minderwertiger Ersatz für die Muttermilch und Ammenmilch ist, in immer weitere Kreise.

Man zahlt deswegen in Berlin selbst 60 Pfennige und darüber gern für ein Liter Milch, wenn man sie 6 bis 10 Stunden nach dem Melken aus einem reinlichen Milchbetriebe als Flaschenmilch ins Haus bekommen kann. Die Bedingung aber, dass die einwandsfrei gewonnene Flaschenmilch schon so kurze Zeit nach der Entleerung aus dem Kuheuter beim Käufer abgegeben wird, kann in Grossstädten nur durch Molkereien erfüllt werden, welche auf sehr kostspieligem Grund und Boden innerhalb des Stadtgebietes gelegen sind, die ferner sorgfältig ausgewähltes Milchvieh mit teuerem Futter ernähren müssen; deren Milchbetrieb weiterhin mit komplizierten maschinellen Einrichtungen für die schnelle Abfüllung der Milch in desinfizierte Flaschen und mit denkbar schnellsten Transportmitteln arbeiten muss; dessen Personal an Besoldung, Normalarbeitsstunden usw. überdies ganz andere Anforderungen stellt, wie die landwirtschaftlichen Arbeiter auf grösseren Gütern.

Es gehört nach meiner Kenntnis der einschlägigen Verhältnisse schon eine sehr tüchtige Verwaltung und grosses Sachverständnis dazu, um unter solchen Umständen eine Rentabilität selbst bei dem Preise von 50 Pfennig pro 1 Liter Kindermilch zu sichern.

Wenn nun infolge der Empfehlung ärztlicher Autoritäten eine im übrigen einwandsfreie, zufällig aber Tuberkelbacillen enthaltende Kindermilch aus solchen Molkereien ungenügend sterilisiert oder gar nicht sterilisiert verabreicht wird, dann kann ich mir ganz gut vorstellen, dass beim Auftreten von tuberkulösen Ohrleiden, Gelenkerkrankungen, skrofulösen Symptomen usw. Eltern und Ärzte sich vergeblich den Kopf darüber zerbrechen, woher wohl die Bacillen in die Säftemasse der Kinder gelangt sein könnten. An die Kuhmilch, die man als

vollkommen einwandsfrei hingenommen hatte, denkt dann niemand; und wenn ausserdem Hausinfektionen auszuschliessen sind, dann bleibt scheinbar nichts anderes übrig, als mit Cornet das verstäubte Sputum und mit Flügge die tuberkelbacillenhaltigen Tröpfchen der Atmungsluft anzuschuldigen — in dem Sinne, dass die Tuberkelbacillen enthaltende Atmungsluft primär eine Lungeninfektion bedingt.

Ich brauche hier wohl nicht näher auf die Unzuverlässigkeit solcher Schlussfolgerungen einzugehen.

In Wirklichkeit kann der Keim zur Skrofulose und zur Lungenschwindsucht ebenso gut wie mit der Muttermilch, wenn sie Tuberkelbacillen enthält, so auch mit der tuberkelbacillenhaltigen Kuhmilch auf den menschlichen Säugling übertragen werden, und durch die Milch werden schliesslich auch tuberkulöse Infektionen vermittelt, ohne dass in ihr ursprünglich Tuberkelbacillen enthalten zu sein brauchen. Was von Tuberkulosevirus durch Kussübertragung von schwindsüchtigen Eltern, Verwandten und sonstigem Hauspersonal auf die Säuglingslippen und auf die Zunge gerät, was aus einem tuberkulosedurchseuchten Schlafzimmer, sei es mit dem Zimmerstaub oder durch suspendierte Tröpfchen bei der Atmung sich in die Mundhöhle absetzt, das alles muss doch schliesslich von der Milchnahrung aufgenommen und in den Magen und Darm hinuntergespült werden!

Diese so einfachen und leicht verständlichen Ueberlegungen, im Verein mit der Tatsache, dass der Beweis für die epidemiologische Schwindsuchtsentstehung durch eine tuberkulöse Primärinfektion der Lungen des erwachsenen Menschen noch nicht einwandsfrei erbracht ist, und weiterhin im Verein mit der durch keine Spitzfindigkeiten wegzuleugnenden Tatsache der familiären Schwindsuchtsfälle, welche zum Volksglauben an die Vererbung der Schwindsucht geführt haben, — das alles zusammengenommen hat in meinem Kasseler Vortrage vom 25. September 1903 einen zusammenfassenden Ausdruck gefunden in dem kurzen Satz:

„Die Säuglingsmilch ist die Hauptquelle für die Schwindsuchtsentstehung.

IV.

Es war mir anfänglich ganz unbegreiflich, wie gegen diesen Satz von vielen Medizinern leidenschaftlich angekämpft werden konnte. Ich wundere mich aber nicht mehr darüber, seitdem ich sehe, wie selbst in respektabeln literarischen Fachorganen an Stelle des obigen Satzes mir die Worte in den Mund gelegt werden: „Die **Kuhmilch** ist die Hauptquelle für die Schwindsuchtsentstehung.“

Ich wollte meinen Augen nicht trauen, als ich diese Wortverdrehung auch in der Koch-Flügge'schen Zeitschrift fand (cfr. Zeitschrift f. Hyg. u. Infekt.-Krankh. Bd. 48, S. 44 u. 64 u. a. O.),

in welcher übrigens (auf S. 28) sogar in Gänsefüsschen („die Aufnahme tuberkulösen oder perlsüchtigen Materials sagt v. Behring“ usw.) ein Satz von mir zitiert wird, den ich bis jetzt vergeblich in meinen sämtlichen Publikationen gesucht habe.

Mit solchen Waffen wird gegen mich gekämpft in einer Sache, die doch wohl zu wichtig ist, als dass sie zum Tummelplatz für literarische Kunststücke von so zweifelhaftem Charakter gemacht wird.

Um späteren, referierenden und kritisierenden Schriftstellern auf dem Gebiet der Lehre von der Schwindsuchtentstehung beim Menschen jede Entschuldigung für ähnliche Missverständnisse vorwegzunehmen, will ich hier wörtlich einige Stellen aus dem 8. Heft meiner Beiträge zitieren:

1. (l. c. S. 4.) „Obenan steht meine Überzeugung von der überwiegenden Bedeutung der Infektion mit Tuberkulosevirus im Säuglingsalter für die Phthisiogenese beim Menschen und beim Rinde. Nicht dass ich die Möglichkeit der Entstehung einer typischen Lungenschwindsucht auch ohne voraufgegangene Säuglingsinfektion bestreite. Aber wie gegenwärtig in Kulturländern die Verhältnisse liegen, vertrete ich die Lehre, dass in Wirklichkeit die überwiegende Mehrzahl der an tuberkulöser Lungenschwindsucht leidenden Individuen eine infantile Infektion mit Tuberkelbacillen erlitten hat.“

2. (S. 5.) „Die infantile Infektion mit Tuberkulosevirus kann — je nach der Virulenz der Tuberkelbacillen, je nach dem aufgenommenen Quantum, je nachdem die Bacillen nur einmal oder öfters in die Säftemasse hineingelangen, je nach den chemischen und physikalischen Schädigungen, die sie vor der Aufnahme in das Blut und in die Organe erleiden, je nach der Eintrittspforte in die bedrohten Organe usw. — ganz verschiedene Folgezustände bedingen. Sie kann akut verlaufende generelle Krankheit schon im frühen Kindesalter bewirken; sie kann zu den chronischen Zuständen der manifesten Skrofulose mit Ausgang in relative Heilung, zu lokalisierten Tuberkuloseprozessen der verschiedensten Art und zur Lungentuberkulose führen. Sie kann klinisch latente Erkrankungszustände bedingen, die wir bis jetzt beim Menschen nur durch die Feststellung einer Tuberkulinüberempfindlichkeit gelegentlich diagnostizieren konnten. Sie kann aber auch, wie ich bei Rindern gefunden habe, Immunität ohne nachweisbare Tuberkulinüberempfindlichkeit erzeugen. Und endlich ist damit zu rechnen, dass Infektionen vorkommen, die eine Aufnahme des Virus in die Gewebssäfte gar nicht zur Folge haben, wenn beispielsweise die in den Tubus alimentarius gelangten Tuberkelbacillen mit dem Darminhalt nach aussen befördert werden.

Mit diesen so sehr verschiedenen Möglichkeiten der Folgeerscheinungen nach der infantilen Aufnahme von Tuberkulosevirus in die Eingangspforten für die Körperhöhlen steht in intimem Zusammenhang meine Auffassung von der sehr verschiedenen prognostischen Bedeutung additioneller Infektionen im juvenilen, virilen und senilen Lebensalter.

Der gerade für die richtige Würdigung des Schicksals tuberkuloseinfizierter Individuen so wichtige Dispositionsbegriff wird erst

dann zutreffend interpretiert werden können, wenn wir gelernt haben werden, den wirklichen Eintritt der oben aufgezählten Möglichkeiten statistisch einigermassen zuverlässig abzuschätzen.“

3. (S. 5 u. 6). „Sie wissen, dass die Mischmilch aus tuberkulosedurchseuchten Stallungen Tuberkelbacillen enthält. Verwertet man eine solche Milch zur Kälberaufzucht, dann wird unfehlbar der junge Nachwuchs mit dem Tuberkulosevirus angesteckt. Es kann ziemlich lange dauern, bis eine deutliche Tuberkuloseerkrankung dadurch hervorgerufen wird. Viele Tiere können sogar bis an ihr Lebensende ganz gesund aussehen; aber wenn Sie dann in einer derartigen Herde die etwa drei Jahre alt gewordenen Rinder der Tuberkulinprobe unterwerfen, so werden Sie kaum eins darunter finden, welches nicht reagiert. In höherem Alter fangen einzelne Tiere zu husten an; andere bekommen Eutertuberkulose, Tuberkulose der Nieren, der Geschlechtsorgane usw.; von diesen Tieren mit sogenannter offener Tuberkulose wird das Virus überall im Stalle verstreut und die Durchseuchung macht infolgedessen immer grössere Fortschritte. Durch Sterilisierung der Milch kann man die Infektionsgefahr für die neugeborenen Kälber einschränken, wenn auch nicht aufheben, da ja während des Trinkaktes aus dem Stall das Virus in die Milch und in das Maul des Kalbes gelangen kann, und da auch noch andere Infektionsmöglichkeiten in tuberkulosedurchseuchten Stallungen existieren. Ich will nun daran erinnern, dass von Tieren mit offener Tuberkulose das Virus in das Futter gelangt, unter Umständen auch direkt durch die Luft von einem Tiere auf ein anderes übertragen werden kann, beispielsweise, wenn zwei Rinder, von denen eines hustet, sich mit den Köpfen gegenüberstehen. Die Hauptinfektionsgefahr erblicke ich aber in der Verfütterung tuberkelbacillenhaltiger Milch an die ganz jungen Kälber. Gerade die im jugendlichen Alter infizierten und dadurch tuberkulin-überempfindlich gewordenen Kälber sind nämlich im späteren Lebensalter besonders disponiert zur Erkrankung infolge der mit der eingeatmeten Luft in das Maul aufgenommenen Tuberkelbacillen; da aber an den jugendlichen Rindern die krankmachende Wirkung der Säuglingsmilchinfektion noch nicht mit den gewöhnlichen Untersuchungsmethoden erkannt werden kann, so wird beim Ausbruch der Tuberkulose von vielen Tuberkuloseforschern bloss die letzte Infektionsgelegenheit berücksichtigt und diese dann mit Vorliebe einseitig auf die Luftinfektion bezogen. Das hat zur Aufstellung der Lehre von der überwiegenden Bedeutung der sogenannten Inhalationstuberkulose Veranlassung gegeben. Auf der anderen Seite aber weiss jeder erfahrene Landwirt, dass unter sonst ganz gleichen Lebensbedingungen in einem tuberkulosedurchseuchten Stall nicht alle Rinder gleich schwer, und manche scheinbar gar nicht tuberkulös werden. Diese Erfahrungstatsache hat dann wieder zur Lehre von der angeborenen Disposition geführt, weil man sich auf andere Weise die

grossen Unterschiede in dem Verhalten der einzelnen Tiere einer Herde nicht erklären konnte.

Das Neue, was ich in die Auffassung der Tuberkuloseentstehung hineingetragen habe, besteht nun darin, dass ich auf Grund von experimentellen Untersuchungen die tatsächlich sehr verschiedene Disposition ausgewachsener Rinder zur Erkrankung an Tuberkulose — bei gleicher Infektionsgelegenheit — nicht davon abhängig mache, was mit den einzelnen Tieren vor der Geburt passiert ist, sondern davon, ob und in welchem Grade es in frühem Lebensalter Gelegenheit zur Aufnahme des Tuberkulosevirus gehabt hat; und da spielt nach meiner Überzeugung die Milchfrage die entscheidende Rolle.

Ich sage Ihnen damit eigentlich tatsächlich nichts Neues. Wenn gegenwärtig in vielen Viehwirtschaften nicht die Rohmilch, sondern durch Hitze sterilisierte Milch den Kälbern verabreicht wird, so geschieht das ja fast ausschliesslich wegen der Gefahr der tuberkulösen Infektion, und ich habe speziell durch Dr. Strelinger aus der ungarischen Herrschaft Sárvár ganz unzweideutige statistische Beweise dafür bekommen, dass man durch Tuberkulinprüfung die am Kuheuter bezw. mit Rohmilch ernährten Kälber von den mit sterilisierter Milch ernährten deutlich unterscheiden kann, wenn die Prüfung vorgenommen wird, nachdem die Kälber ein höheres Lebensalter erreicht haben. Von diesem Gesichtspunkt aus betrachtet wäre die sterilisierte Milch der Rohmilch zweifellos vorzuziehen, wozu dann noch a priori zugunsten der Milchsterilisierung die Vermeidung der Entstehung anderweitiger Infektionskrankheiten durch Milchbakterien angeführt werden könnte. In Wirklichkeit liegen aber die Dinge doch nicht so einfach. Einmal hat man die Erfahrung gemacht, dass die erhitzte Milch nicht selten zu einem Diarrhöe erzeugenden Mittel wird und damit indirekt die Entstehung mancher Infektionsprozesse begünstigen kann; dass sie namentlich bei der Kälbersterbe nichts weniger als krankheitverhütend ist; vor allem aber haben sorgfältige und sehr zahlreiche vergleichende Beobachtungen an einem sehr grossen Rindermaterial auf den Herrschaften des Erzherzogs Friedrich von Österreich es wahrscheinlich gemacht, dass unter sonst gleichen Bedingungen durch die Ernährung mit sterilisierter Milch eine viel geringere Körpergewichtszunahme erreicht wird, als durch die Rohmilch, wie sie vom Kuheuter kommt. Bei einer Beobachtungsdauer von 8 Wochen waren nämlich die mit pasteurisierter Milch ernährten Kälber durchschnittlich um mehr als 30% im Körpergewicht zurückgeblieben (95,29:154,49). Das würde nun allenfalls noch in den Kauf genommen werden können, wenn später die Gewichtsverhältnisse sich wieder ausgleichen oder gar zugunsten der mit sterilisierter Milch aufgezogenen Tiere verschieben würden. Wie wenig das der Fall ist, beweist die Tatsache, dass letztere auch weiterhin in der Entwicklung zurückbleiben. Nach 2—3 Jahren mussten beispielsweise auf einem Gute der Herrschaft Teschen 58% der mit sterilisierter Milch grossgezogenen Rinder als zuchtuntauglich an den Fleischer abgegeben werden, und ähnliche Misserfolge sind auch auf anderen Gütern beobachtet worden."

Gleichfalls im 8. Heft der „Beiträge" füge ich den vorstehenden Sätzen dann noch hinzu:

„Es kann nur eine Frage der Zeit sein, dass auch für die Ernährung menschlicher Säuglinge die Milchsterilisierung als vom Übel erkannt sein wird —, wenn auch als notwendiges Übel, solange das Damoklesschwert der Tuberkulosegefahr noch über dem Haupte der mit roher Kuhmilch ernährten Säuglinge schwebt.“

Diese Voraussage scheint sich schneller zu verwirklichen, als ich selbst bei ihrer Niederschrift angenommen habe. Ich schliesse das daraus, dass erfahrene Kinderärzte immer mehr die bedenklichen Seiten der Milchsterilisierung anerkennen und nach wirksamer Abhilfe suchen.

V.

Für Kälber sind demgemäss nach meiner Auffassung die mit der Kuhmilch, für Kinder — je nach der Art der Ernährung in der Säuglingsperiode — die mit der Muttermilch, der Ammenmilch, der Kuhmilch, der Ziegenmilch oder mit sonst irgend welcher Ernährungsflüssigkeit in den Verdauungsapparat gelangenden Tuberkelbacillen von entscheidender Bedeutung für die Disposition zur späteren Phthise. Ich habe sorgfältig meine früheren Druckschriften durchgelesen und nichts gefunden, was mit diesem Gedankengang im Widerspruch steht. Ich habe im Gegenteil mit verschiedenartigen Redewendungen immer von neuem diesen Gedankengang in Vorträgen und Druckschriften schon seit Jahren zu erläutern versucht; im 8. Heft der Beiträge S. 21 ff. habe ich verschiedene Stellen (u. a. aus meinen Vorträgen in Wien, Kassel, Berlin) mit folgenden Worten zusammengefasst:

„Für meinen Tuberkulosebekämpfungsplan stelle ich die Ernährung der Säuglinge mit unschädlicher und heilkräftiger Milch in den Mittelpunkt. Wie schon in meinen früheren Arbeiten will ich jedoch auch hier nicht unterlassen, ausdrücklich zu betonen, dass hustende Phthisiker aufs sorgfältigste vom Säugling fernzuhalten sind. Das in einer Phthisikerwohnung überall verstreute Tuberkulosevirus wird sicherlich auf die eine oder die andere Art seinen Weg auch in den Säuglingsmund finden und dann ebensogut wie die Tuberkelbacillen der Milch in die Lymphgefässe und in die Blutbahn gelangen; es wird auch in die Säuglingsmilch gelangen; und wenn ich in meinem Kasseler Vortrage die Säuglingsmilch als die Hauptquelle für die Schwindsuchtentstehung bezeichnete, so habe ich geglaubt, bei meinen Zuhörern und bei den Lesern des gedruckten Kasseler Vortrages die Bekanntschaft mit folgender Stelle meines Wiener Vortrages voraussetzen zu dürfen: Wenn ich auf die Erfahrungen exemplifizieren darf, welche ich beim Studium der Unterkunftsbedingungen für tuberkulosegefährdete Rinder gemacht habe, dann muss ich sagen, dass hygienisch-musterhafte Unterkunftsräume nicht viel dazu beitragen können, die Weiterverbeitung der Tuberkulose zu hindern, wenn nicht gleichzeitig durch die Entfernung der Rinder mit offener Tuberkulose die Ablagerung von Tuberkelbacillen verhindert oder wenigstens eingeschränkt wird. Die Wege, welche ausgehustete oder sonst irgendwie von einem phthisischen Rinde in die Umgebung verstreute Tuberkelbacillen einschlagen, um schliesslich in den Organismus der übrigen Rinder im gleichem Raume hineinzugelangen, entziehen sich

jeder Vorausberechnung, und ich halte es fast für unmöglich, durch mechanische oder sonstige Vorkehrungen zu verhindern, dass das Tuberkulosevirus von einem Fall mit offener Tuberkulose auf die Mitinsassen in demselben Raum übergeht. Für erwachsene Individuen, welche in gesundem Zustande in der Epidermis, in der Epitheldecke der Schleimhäute und in den antibakteriellen Fermenten des Intestinaltraktus einen mächtigen Schutzwall gegenüber der krankmachenden Wirkung der Tuberkelbacillen besitzen, schätze ich die Infektionsgefahr nicht besonders hoch ein, wenn der Import nicht so massig stattfindet, wie im willkürlichen Laboratoriumsexperiment. Dagegen sind die Neugeborenen wegen ihrer leicht permeablen und durch Fermente nicht geschützten Schleimhäute der Aufnahme von Tuberkelbacillen in die Säftemasse so sehr exponiert, dass ich mir ein Ausbleiben der Infektion in einem Raume, in welchem sich ein hustendes phthisisches Individium befindet, bei ihnen kaum vorstellen kann. Ist doch jetzt zur Genüge bewiesen, dass die Luft nicht bloss Träger sein kann von getrockneten, sondern auch von feuchten Bacillen. Befindet sich das Virus aber in der Luft (ist es gewissermassen volatil), dann ist seine Aufnahme durch den Mund und von da in den Intestinaltraktus gar nicht zu vermeiden.

Solche Erwägungen gelten in gleicher Weise für die Kinder, wie die neugeborenen Kälber."

In Kassel sagte ich:

„Ich muss Ihnen zu allererst das Geständnis ablegen, dass nach meinem Dafürhalten bisher noch nirgends der einwandfreie Beweis erbracht ist von dem Vorkommen einer alveolären Lungenschwindsucht des Menschen infolge einer tuberkulösen Infektion bei einem gesunden ausgewachsenen Menschen, dass vielmehr die typische Lungenschwindsucht eine tuberkulöse Infektion im Kindesalter zur Voraussetzung hat. Selbst wenn man die Fälle hinzunimmt, wo Leichendiener, Schlächter, Laboratoriumsarbeiter, wie im Experiment, mit Tuberkulosevirus vom subkutanen Gewebe aus reichlich infiziert worden sind, vermisse ich den Beweis dafür, dass durch die traumatische Infektion bei einem vorher noch nicht mit Tuberkelbacillen infizierten Menschen Lungenschwindsucht entstanden ist.

Ich kenne sehr wohl die statistischen Angaben, welche aus der höheren Tuberkulose-Erkrankungsziffer und Sterbeziffer von Krankenpflegern, von Bewohnern eines Hauses, in welchem notorische Phthisiker leben, von Insassen der Gefangenenanstalten, die Entstehung von Lungenschwindsucht durch Einatmung tuberkelbacillenhaltigen Staubes oder tuberkelbacillenhaltiger Tröpfchen beweisen sollen.[1])

---

1) Wie wenig man auf die Zuverlässigkeit der angeblich zu Gunsten der Häufigkeit von primärer Lungenschwindsucht gezogenen Schlussfolgerungen aus den (beispielsweise von Cornet gesammelten) Krankenhausstatisken vertrauen darf, beweist die sozial-statistische Untersuchung des österreichischen Landtagsabgeordneten Alfred von Lindheim („Saluti aegrorum"), in welcher auf 334 grossen Druckseiten aus einem überaus reichlichen, das Krankenpflegepersonal europäischer Länder betreffenden Material der Schluss gezogen wird, dass die Furcht gesunder erwachsener Menschen vor der Lungenschwindsuchtsgefahr an Orten mit einem grossen Bestand von tuberkulosekranken Menschen (Tuberkulose-Kurorte, Lungenheilstätten) „ein törichtes, in nichts begründetes Vorurteil" ist.

Aber angesichts der oben geschilderten Verbreitungsverhältnisse der Tuberkulose unter dem Menschengeschlecht ist der Einwand ganz gewiss berechtigt, dass die an Lungenschwindsucht zugrunde gehenden Personen der genannten Art schon vorher tuberkulöse Herde in ihren Lungen hatten, und dass die schon vorhandene Lungenerkrankung durch die tuberkulose-begünstigende Lebensweise jener Personen in floride Phthisis übergeführt worden ist.

Um nicht missverstanden zu werden, betone ich hier mit Nachdruck, dass ich durchaus nicht Infektionen mit Tuberkulosevirus auch bei erwachsenen Menschen in Abrede stelle; ich nehme sogar an, dass kaum einer von uns der Infektion im vorgeschrittenen Lebensalter entgeht. Nur dass solche Infektionen zur Höhlenbildung in den Lungen und zu den übrigen Symptomen der typischen Lungenschwindsucht führen, halte ich für ebensowenig einwandfrei bewiesen, wie Koch mit Recht den einwandfreien Beweis dafür vermisst, dass die Infektion erwachsener Menschen mit Rindertuberkulosevirus die Ursache der Lungenschwiedsucht in einem konkreten Falle geworden ist.

Ich kann in meinen Konzessionen an die bisherige Auffassung der Schwindsuchtentstehung durch Einatmung von tuberkelbacillenhaltigem Staub und tuberkelbacillenhaltigen Tröpfchen noch weitergehen, indem ich nicht bloss die Möglichkeit, sondern das tatsächliche Vorkommen tuberkulöser Lungenerkrankungen mit schliesslichem Ausgang in Schwindsucht durch Infektion erwachsener Menschen in dem Sinne zugestehe, dass häufig auf der Grundlage einer im frühen Kindesalter erfolgten Infektion eine Lungenschwindsucht erst zum Ausbruch gelangt, wenn spätere Infektionen noch hinzukommen. Aber die Gelegenheit zur Infektion mit Tuberkelbacillen kann für erwachsene Menschen allein für sich für die Entstehung der Lungenschwindsucht einen entscheidenden Faktor nicht repräsentieren. Ich kann mich da auf die Autorität von Moritz Schmidt in Frankfurt a. M. berufen, welcher durch seine unzähligen Untersuchungen tuberkulöser Kehlköpfe während eines Zeitraums von 40 Jahren ganz gewiss mehr als sonst jemand der tuberkulösen Infektion ausgesetzt gewesen ist. Er ist aber ebensowenig wie seine vielen Assistenten schwindsüchtig geworden.

Nach meinem tierexperimentellen Untersuchungen entstehen die für menschliche Lungenschwindsucht charakteristischen Gewebszerstörungen immer erst auf der Basis einer weitgehenden und langdauernden Umstimmung der vitalen Apparate des Gesamtorganismus. Unsere Vorfahren hatten dafür die Ausdrücke „Dyskrasie“ und „konstitutionelle Erkrankung“ in die medizinische Sprache eingeführt. Namentlich bei Ziegen, aber auch bei anderen Tierarten, habe ich willkürlich ein der menschlichen Lungenschwindsucht ganz ähnliches Krankheitsbild hervorgerufen, wenn ich durch langdauernde Vorbehandlung einen mässigen Grad von Tuberkuloseimmunität erzeugt hatte und hinterher dann ein starkes Virus in die Blutbahn einspritzte. So halte ich auch die Gewebszerstörungen bei der menschlichen Lungenschwindsucht für den Ausdruck einer Infektion bei einem durch frühzeitigen Import von Tuberkelbacillen weniger tuberkuloseempfänglich gewordenen Individuum. Die Gewebszerstörung bewirkenden Spät-

infektionen können im Einzelfall auf inhalierte Tuberkelbacillen zurückgeführt werden. Sie können aber auch von schon vorhandenen Tuberkuloseherden ausgehen und so gewissermassen als Autoinfektionen oder Metastasen gedeutet werden. Würden wir eine gleich grosse Bacillenmenge, wie die in Schwindsuchtslungen zu findende, einem noch nicht partiell immunisierten Menschen in die Gewebesäfte einbringen, dann würde er eine akut zum Tode führende Miliartuberkulose, aber nie im Leben eine Lungenschwindsucht bekommen!

Wenn wir ein tuberkelfreies Individuum Tuberkelbacillen einatmen lassen, so ist ganz sicher die Gelegenheit zur Infektion der Rachenorgane und des Magendarmkanals gegeben; ob dabei überhaupt Bacillen direkt in die Lungen gelangen, ist dagegen nicht mit Sicherheit zu behaupten. Der Infektion der Rachen- und Halsorgane entspricht dann immer eine Erkrankung der Lymphgefässe und Drüsen am Halse, die dem infizierten Individuum einen skrofulösen Habitus verleihen. Nun rufe man sich einmal den Hals schwindsüchtiger Menschen in Erinnerung! Es hat fast den Anschein, als ob zu der Zeit, wo ein Mensch als Schwindsuchtskandidat bezeichnet werden kann, seine Halsorgane schon ziemlich immun sein müssen gegen vulgäre tuberkulöse Infektionen!

Auch eine zweite vielverbreitete Anschauung muss ich zurückweisen, welche dahin geht, dass erbliche Faktoren das Entscheidende sind. Rein theoretisch betrachtet, ist ja eine intrauterine Tuberkuloseinfektion ganz gewiss möglich, und in vereinzelten Fällen ist sie auch tatsächlich festgestellt. Praktische Wichtigkeit hat aber weder die elterliche oder gar vorelterliche Vererbung der Tuberkelbacillen, noch die Hypothese der Vererbung einer körperlichen Disposition zur Tuberkulose.

Und doch ist nach meinen Untersuchungen die in den Volksglauben übergegangene Ueberzeugung von dem Einfluss der Eltern, Grosseltern und naher Verwandter auf die Entstehung der Lungenschwindsucht ganz richtig. Auch ich bin der Meinung, dass man mit vollem Recht von der schlechten Prognose der Familientuberkulosefälle sprechen kann. Wenn in der Krankheitsgeschichte Todesfälle an Lungenschwindsucht bei ganz nahen Verwandten festgestellt werden, dann würde ich die klinisch noch nicht manifestierte, aber durch Tuberkulinreaktion, durch Inoskopie und durch Agglutinatinosdiagnose festgestellte Tuberkuloseinfektion immer recht pessimistisch ansehen.

Man wird mit einigem Rechte mich fragen, wie ich die Vererbung leugnen und doch den Einfluss der Aszendenten, Kognaten und Hausgenossen auf die Entstehung der Lungenschwindsucht so hoch veranschlagen kann. Es bedarf jedoch bloss einer kleinen begrifflichen Auseinandersetzung, um meine Auffassung der Sachlage ins rechte Licht zu setzen.

Der Ausdruck „Vererbung der Tuberkulose“ kann sehr Verschiedenartiges bedeuten. Man kann da an väterliche und mütterliche Vererbung denken, man kann auf grossväterliche und grossmütterliche Vererbung und noch weiter in der Ahnenreihe zurückgehen.

Wenn wir die elterliche Vererbung als kongenitale, die weiter zurückliegende als prägenitale Heredität bezeichnen, so kommt für die epidemiologische Lungenschwindsuchtentstehung im allgemeinen weder die prägenitale, noch die kongenitale Heredität in Betracht, und soweit man bei meiner Annahme des Verwandteneinflusses überhaupt von Vererbung reden will, müsste man von postgenitaler Heredität sprechen."

VI.

Während Koch, Cornet etc. der Meinung sind, dass die Menschen durch Infektion mit Tuberkelbacillen in erwachsenem Lebensalter so häufig schwindsüchtig werden, dass diese Art der Infektion die Hauptquelle der Schwindsuchtentstehung darstellt, sehe ich diese Art der Schwindsuchtentstehung, vom Standpunkte der epidemiologischen Wirklichkeit aus betrachtet, als ganz zu vernachlässigende Schwindsuchtsquelle an und ich habe statt dessen die Säuglingsinfektion als Hauptquelle der Schwindsuchtsentstehung proklamiert, indem ich das Schicksal der Schwindsuchtskandidaten im wesentlichen schon an der Wiege, d. h. im frühesten Säuglingsalter, sich entscheiden liess. Eine ähnliche Auffassung hat vor mir möglicherweise schon im Jahre 1892 Wolff-Reiboldsgrün im Auge gehabt, wenn er sagte:

„Die Infektion mit Tuberkulose ist eine ungeheuer häufige, man kann sagen eine allgemeine; die Infektion erfolgt bei der grossen Mehrzahl der Menschen, wie sich das pathologisch und klinisch zeigt, bereits in der Kindheit, und es bedarf, um Morbidität und Mortalität der Erwachsenen ihrer Zahl nach zu erklären, nicht einer Re-Infektion in späteren Jahren. Niemals ist mit Bestimmtheit nachzuweisen, dass der tuberkulösen Erkrankung unmittelbar eine Infektion vorangehen muss, und vieles spricht dafür, dass beide Ereignisse, namentlich im reiferen Alter, zeitlich weit von einander getrennt sind. Der sogenannten latenten Tuberkulose muss eine grössere Bedeutung für die Erkrankung beigemessen werden als bisher."

Aus diesem Zitat geht nicht deutlich hervor, dass Wolff gleich mir speziell das Säuglingsalter in den Vordergrund stellt; jedenfalls aber hat er auf einen Hauptpunkt in der Schwindsuchts-Ätiologie, auf welchen in letzter Zeit ausser mir auch Westenhöfer, Gessner u. a. besonderes Gewicht legen, auf die überwiegende Bedeutung der infantilen Tuberkuloseinfektionen, schon vor 12 Jahren expressis verbis aufmerksam gemacht.

Dass das menschliche Tuberkulosevirus sehr verbreitet ist, hat schon Villemin auf Grund von einwandsfreien Experimenten bewiesen. Aber dass die Gelegenheit zur Infektion für den Säugling ganz etwas anderes bedeutet, wie für den erwachsenen Menschen, das ist meines Wissens zuerst in einem Vortrage gesagt worden, den ich am 1. XI. 1902 in Marburg gehalten habe, und der veröffentlicht ist in der „Berliner tierärztlichen Wochenschrift" 1902, Nr. 47. In diesem Vortrag sagte ich wörtlich:

„Sie werden nach meinen vorherigen Ausführungen ohne weiteres verstehen, wenn ich der Gefahr einer Tuberkuloseübertragung durch

das von tuberkulösen Rindern stammende Fleisch und durch Tb-haltige Butter keine sehr grosse Bedeutung beilegen kann. Das sind Nahrungsmittel für herangewachsene Menschen, die normalerweise von seiten des Intestinalapparats einen beträchtlichen Schutz geniessen gegenüber den doch immerhin nur kleinen Dosen von importiertem Tuberkulosevirus. Allenfalls wäre daran zu denken, ob nicht der Volksglaube Recht hat, wenn er die Entstehung skrofulöser Symptome bei Kindern in Zusammenhang bringt mit reichlichem Buttergenuss. Nicht genug zu betonen ist dagegen die Infektionsgefahr, welche den Säuglingen nach dem Genuss von tuberkelbacillenhaltiger Milch droht, mögen die Tuberkelbacillen vom Menschen oder vom Rinde herstammen!"

Dass ich in meinen Vorträgen und Druckschriften verhältnismässig wenig von der Gefahr der Tuberkuloseübertragung durch die Frauenmilch gesprochen habe, hatte seine sehr guten Gründe. Erstens hatte ich zwar Vorschläge zu machen für die Verbesserung der künstlichen Säuglingsernährung mit Kuhmilch, aber nicht für die Verbesserung der Frauenmilch; und zweitens wollte ich nicht die schon ohnedies immer mehr abnehmende Neigung der Mütter zum Selbststillen unterstützen durch eine drastische Schilderung der Infektionsmöglichkeiten während des Aktes der Ernährung von neugeborenen Kindern an der Mutterbrust, ohne vorher definitiv die Ueberzeugung gewonnen zu haben, dass es möglich ist, einen vollwertigen Ersatz der Muttermilch und der Milch von menschlichen Ammen durch die Kuhmilch dem gesunden Säugling zu verschaffen.

Nachdem ich jetzt durch sorgfältige Studien über Milchgewinnung und Milchkonservierung in eigenem Milchbetriebe darüber genügende Sicherheit bekommen habe, dass ohne Milchverteuerung die künstliche Säuglingsernährung wesentlich verbessert werden kann, trage ich kein Bedenken mehr, auch öffentlich zu erklären, dass mir die Gefahr der Uebertragung des Schwindsuchtskeims von der Mutter auf ihr Kind, während des Aktes der Ernährung an der Mutterbrust, nicht geringer erscheint, wie die Gefahr der Uebertragung des Perlsuchtkeims auf die Saugkälber bei natürlicher Aufzucht.

Die Verbreitung der menschlichen Tuberkulose ist eher grösser als die der Rindertuberkulose, und die nachweisbare Zahl der Fälle, in welcher die Frauenmilch schon von vornherein Tuberkelbacillen enthält, wird sich nach häufiger ausgeführten Untersuchungen unzweifelhaft ebenso vermehren, wie die Zahl der Mamma-Tuberkulosefälle sich vermehrt hat, seitdem hier und da mit grösserer Aufmerksamkeit danach gesucht worden ist. Inbezug auf die Häufigkeit des Vorkommens von Mamma-Tuberkulose finde ich in dem von Albert bearbeiteten Artikel „Brustdrüse" der Eulenburgschen Realenzyklopädie folgende Bestätigung dieser meiner apriorischen Annahme: „Die Tuberkulose der Mamma ist weit häufiger, als man glaubt. Seit dem Jahre 1890 ist eine Reihe von Fällen notifiziert worden (Dubar, Duret, Poirier, Ohnacker). Während die genannten

Autoren höchstens 2 Fälle beibringen, kann ich sagen, dass ich allein über 10 Fälle beobachtet habe."

Wir wissen aber, dass es einer für den Obduzenten nachweisbaren lokalisierten Erkrankung der Brustdrüse gar nicht bedarf, um Tuberkelbacillen in die Milch gelangen zu lassen, wenn nur die Bedingungen dafür vorhanden sind, dass im Organismus des milchsezernierenden Individuums Tuberkelbacillen im Blut zirkulieren; und wir wissen ferner seit dem Bekanntwerden der experimentellen Arbeiten von Jousset, dass speziell im tuberkulös infizierten menschlichen Organismus diese Bedingungen sehr häufig verwirklicht sind.

Wenn der thierexperimentelle Nachweis von Tuberkulosevirus in der Frauenmilch seltener gelingt, wie in der Kuhmilch, so ist zu berücksichtigen, dass die vom Menschen herstammenden Tuberkelbacillen weniger virulent sind, wie die Rindertuberkelbacillen, woher es kommt, dass eine sehr kleine Zahl von Frauenmilch-Tb beispielsweise bei der Ubertragung auf Meerschweine, geringere Wahrscheinlichkeit für tuberkuloseerzeugende Wirkung darbietet, wie eine sehr kleine Zahl von Kuhmilch-Tb.

Während des Saugaktes ist auch die Aufnahme von solchen Tuberkelbacillen in den Säuglingsmund zu berücksichtigen, welche sich von der Brustoberfläche her der Milch beimengen können, falls im Wochenbett- und Kinderzimmer irgendwoher zuerst auf der Leib- und Bettwäsche und dann auf dem Körper der Mutter Tuberkulosevirus deponiert worden ist. Endlich aber ist noch die sputogene Infektionsmöglichkeit zu nennen, welche ich in meinem Wiener Vortrage vom 12. März 1903 ausdrücklich mit den schon citirten Worten als besonders wichtig anerkannt habe: „Die Neugeborenen sind wegen ihrer leicht permeablen und durch Fermente nicht geschützten Schleimhäute der Aufnahme von Tuberkelbacillen in die Säftemasse so sehr exponiert, dass ich mir ein Ausbleiben der Infektion in einem Raume, in welchem sich ein hustendes phthisisches Individuum befindet, bei ihnen kaum vorstellen kann. Ist doch jetzt zur Genüge bewiesen, dass die Luft nicht bloss Träger sein kann von getrockneten, sondern auch von feuchten Bacillen. Befindet sich das Virus aber in der Luft (ist es gewissermassen volatil), dann ist seine Aufnahme durch den Mund und von da in den Intestinaltraktus gar nicht zu vermeiden."

---

3. Die Tuberkelbacillen.

Zu den noch immer aktuellen phthisiogenetischen Problemen gehört die verwandtschaftliche Beziehung der die menschliche Lungenschwindsucht erzeugenden Bacillen zu den Perlsuchtbacillen des Rindes, zu den Hühnertuberlosebacillen, zu den Bacillen der Kaltblütertuberkulose und zu denjenigen säurefesten Bacillen, welche auf manchen Gräsern gefunden werden. Was ich im Folgenden darüber berichte, ist im Wesentlichen von mir schon im Jahre 1902 vorgetragen und in der Berliner Thierärztlichen Wochenschrift publicirt worden.

Die von R. Koch gefundenen und im Jahre 1882 genau beschriebenen Bacillen, welche als die Erreger der menschlichen Tuberkulose anzusehen sind, zeichnen sich durch ein sehr bemerkenswertes Verhalten gegenüber manchen Anilinfarbstoffen, z. B. Fuchsin und Gentianaviolet, aus. Sie lassen sich mit Lösungen dieser Farbstoffe schwer färben, viel schwerer als beispielsweise Zellkerne, Diphtheriebacillen, Typhusbacillen, verschiedene Kokkenarten u. s. w. Eine sichere Färbung gelingt in kürzerer Zeit nur unter Zuhilfenahme von Anilinwasser, Carbolsäure, Jod etc. und nach starkem Erhitzen concentrirter Lösungen von Gentianaviolet, Fuchsin und ähnlichen Farbstoffen.

Hinterher freilich wird dafür auch der Farbstoff mit grosser Energie von den Koch'schen Bacillen zurückgehalten. Während die sich leicht färbenden Db, Tyb, Strk, Stk[1]) u. s. w. durch nachträgliche Säurebehandlung wieder mit grosser Leichtigkeit entfärbt werden, sieht man die Koch'schen Bacillen nach der gleichen Säureeinwirkung, z. B. nach Einwirkung von 30 %iger Salpetersäure, das leuchtende Roth des Fuchsins oder das Blau des Gentianaviolets hartnäckig zurückbehalten.

Dieses eigenartige Verhalten der Koch'schen Bacillen gegenüber der entfärbenden Kraft starker Säuren, welches Verhalten man mit dem Namen „Säurefestigkeit" gekennzeichnet hat, ist in differentialdiagnostischer Beziehung sehr wichtig geworden.

Man konnte nun freilich sehr bald feststellen, dass es auch noch andere Dinge giebt, die sich ähnlich den Farbstofflösungen gegenüber verhalten wie die Koch'schen Bacillen, z. B. die Sporen vieler Microorganismen, encystirte Coccidien u. s. w.; hier genügt aber schon eine oberflächliche Berücksichtigung der Grössen- und Formverhältnisse, um jede Verwechselung mit Tb unmöglich zu machen.

---

[1]) Im Marburger Institut gebräuchliche abgekürzte Schreibweise für: Diphtheriebacillen, Typhusbacillen, Streptokokken, Staphylokokken. Für Tuberkelbacillen schreiben wir abgekürzt „Tb."

Demgegenüber kann unter Umständen auch für sehr geübte Microscopiker es nicht leicht sein, gefärbte Koch'sche Bacillen zu unterscheiden von den Lepra-Bacillen, von einer bestimmten Art im Smega des menschlichen Präputium gefundener Bacillen, von den Bacillen der Hühnertuberculose, von den durch Arloing umgezüchteten Tb, von manchen in der Butter, auf Gräsern, im Organismus von Kaltblütern, insbesondere von Fischen, gefundenen Tb-ähnlichen Bacillen in gefärbtem Zustand. Alle diese Bacillen sind „säurefest", alle sind auch in Gestalt und Grösse einander sehr ähnlich; in anderen Beziehungen aber, z. B. in ihrem Verhalten bei Züchtungsversuchen auf künstlichen Nährböden und im Thierexperiment zeigen sie grosse Unterschiede, und es wäre voreilig, wenn man alle diese Bacillen bloss deswegen zusammenwerfen und mit demselben Namen bezeichnen wollte, weil sie einander im gefärbten Präparat bei microscopischer Betrachtung sehr ähnlich sind. Das wäre gerade so, wie wenn man wegen der Aehnlichkeit im gefärbten Präparat Milzbrandbacillen und manche ganz unschuldige Heubacillen ohne Weiteres als zusammengehörig auch in allen anderen Beziehungen erklären wollte. Es wäre aber auch voreilig, die Artverschiedenheit aller durch culturelle und thierexperimentelle Kriterien zu differenzirenden säurefesten Bacillen zu behaupten. Ich selbst bin geneigt, einen phylogenetischen Zusammenhang zwischen den obengenannten Bacillen anzunehmen und ich betrachte es als eine Opportunitätsfrage, ob man von praktischen Gesichtspunkten aus mehr die Aehnlichkeiten oder mehr die Unterschiede betonen soll. Vom nosologischen Gesichtspunkt aus wird man gut tun, als durchgreifendes Unterscheidungsmerkmal die tuberkuloseerzeugende Fähigkeit inbezug auf Meerschweine und andere warmblütige Säugethiere gelten zu lassen.

Jedenfalls genügt heutzutage nicht mehr der Nachweis von säurefesten Stäbchen für die Diagnose und Prognose, und es wiederholt sich hier dieselbe Erscheinung, wie bei der Cholera, beim Typhus, bei der Diphtherie, bei den Wundinfektionskrankheiten des Menschen und der Thiere, bei der Schweinepest, bei der Schweineseuche, beim Schweinerothlauf. Zunächst schien mit der Entdeckung der bacteriellen Erreger die microscopische Untersuchung allein schon zur Entscheidung darüber, was zur fraglichen Krankheit gehört, und was von ihr auszuscheiden ist, ausreichend zu sein; je mehr dann aber die bacteriologische Aetiologie der eben genannten Krankheiten studirt und analysirt wurde, um so mehr häuften sich die Schwierigkeiten, und es giebt kaum eine Krankheit mit einem anerkannten Erreger in Gestalt eines Microorganismus, für welche den Bakteriologen nicht mit der Zeit die Aufgabe erwachsen ist, von den „echten" krankmachenden Parasiten sogenannte Pseudo-Erreger zu differenziren.

Unter den differentialdiagnostischen Merkmalen zur Urtheilsbildung über die Zusammengehörigkeit und Verschiedenheit microscopisch gleich oder ähnlich aussehender Bacterien nannte ich schon das Culturexperiment und das Thierexperiment.

Wenn wir nun finden, dass die Wachsthumsverhältnisse microscopisch ähnlich aussehender Bakterien in künstlichen Nährböden sehr

verschieden sind, haben wir dann ohne Weiteres ein Recht zu sagen, dass es sich um verschiedene Arten handelt?

Und wenn wir finden, dass unter gleichgestalteten Versuchsbedingungen die krankmachende Leistung von zwei Bakterienstämmen, die sowohl in der Cultur wie im microscopischen Bilde sehr ähnlich sind, verschieden ausfällt, müssen wir dann daraus folgern, dass sie miteinander gar nicht verwandt sind?

Wie wenig solche Schlussfolgerungen richtig zu sein brauchen, kann man leicht erkennen am Beispiel der Milzbrandbacillen. Milzbrandbacillen können in ihrem culturellen Verhalten und in ihrer krankmachenden Wirkung so sehr verändert werden, dass man ohne Kenntnis der Geschichte des transformirten Stammes gar nicht mehr an seine Artgleichheit mit dem Originalstamm denken würde. Wir können den Milzbrandbacillen willkürlich die sporenbildende Fähigkeit wegnehmen, wir können sie zum Oberflächenwachsthum in Bouillon, culturen zwingen, wir können sie vollkommen avirulent machen, so dass sie auf keine Weise mehr als Milzbranderreger fungieren, und genau genommen, auf den Namen „Milzbrandbacillen" keinen Anspruch haben; das wichtigste Kriterium für die Artgleichheit, nämlich die phylogenetische Zusammengehörigkeit, bleibt aber auch den noch so sehr transformirten Descendenten der Milzbrandbacillen erhalten. Für den logisch denkenden Naturforscher ist es ja thatsächlich ein Unsinn, wenn man von avirulenten Milzbrandbacillen spricht, d. h. von bacillären Erregern der mit dem Namen „Milzbrand" bezeichneten Krankheitseinheit, wenn diese Erreger nun doch wieder keine Erreger sein sollen; es ist das eine contradictio in adjecto. Solche logische Inconsequenzen sind aber unvermeidlich und werden zum System erhoben, wenn eines der am wenigsten constanten Merkmale, als welches man den Nutzen oder Schaden für den Menschen und einige seiner Hausthiere anzusehen hat, massgebend wird für die Namengebung bei einem Lebewesen.

Was bei den Milzbrandbacillen vor unsern Augen willkürlich zu Stande gebracht wird an weitgehender Umwandlung, das vollzieht sich in anderen Fällen ohne unser Zuthun. Morphologische und funktionelle Transformationen werden namentlich durch den Einfluss des Nährbodenwechsels und der Thierpassage bewirkt, und wenn wir dann das Umwandlungsprodukt fertig vor uns haben, ohne etwas von seiner Vorgeschichte zu wissen, dann ist es oft schwer, ja zuweilen unmöglich, hinterher den Stammbaum zu reconstruiren.

Häufig wird eine solche retrospective Untersuchung auch gar nicht der Mühe werth sein. Andere Male aber sind solche Untersuchungen von der allergrössten praktischen Bedeutung, so z. B. wenn es sich darum handelt, Schutzimpfstoffe gegen verderbliche Krankheitserreger zu finden nach Art der Jenner'schen Pocken-Vaccine.

Nach diesen allgemeinen Vorbemerkungen will ich es versuchen, meine Stellungnahme zur Lehre von den Koch'schen Tuberkelbacillen und der ihnen ähnlichen Microorganismen möglichst kurz zu skizziren.

Die von Koch als Erreger der menschlichen Tuberkulose entdeckten Bacillen, welche wir hier als Tb I oder Mſch-Tb bezeichnen wollen, sind morphologisch und culturell nicht zu unterscheiden von den Erregern der Rindertuberkulose, die in meinem Institut als Rd-Tb oder Tb II bezeichnet werden.

Schweine, Ziegen, Schafe, Hunde, Kaninchen, Meerschweine und andere Säugethiere, wenn sie gelegentlich ohne unser Zuthun tuberkulös gefunden werden, lassen kaum jemals bei microscopischer Untersuchung in den Krankheitsprodukten Bacillen vermissen, welche den Tb I ganz gleich sind, und wenn man dann Reinculturen gewinnt, so sind auch diese den Tb I-Reinculturen gleich oder wenigstens sehr ähnlich, so dass wir bis zum Koch'schen Vortrag auf dem Londoner Congress im Jahre 1901 uns berechtigt glaubten zur Aufstellung einer ätiologisch identischen Krankheitsgruppe, der Säugethiertuberkulose, mit einem gemeinschaftlichen, identischen Krankheitserreger, dem Säugethiertuberkelbacillus, und dass wir weiterhin allgemein angenommen haben, dass die Tuberkulose der vorgenannten Thiere, wo sie gelegentlich vorkommt, entweder von tuberculösen Menschen oder vom tuberculösen Rinde ihren Ursprung ableitet.

Demgegenüber zeigten die bei tuberculösen Hühnern gefundenen säurefesten Bacillen nicht unwesentliche Verschiedenheiten von den Säugethiertuberkelbacillen; ebenso die säurefesten Bacillen der Kaltblüter, namentlich mancher Fische. Ich besitze umfangreiche eigene Erfahrungen über die Phylogenie zweier Stämme von Hühnertuberkelbacillen (ℌTb), die ganz in Uebereinstimmung mit den sonst beschriebenen ℌTb in gefärbtem Zustande ein wenig dünner sind als Tb I, auch etwas weniger säurefest sind, ferner auf schräg erstarrter Glycerinagar-Oberfläche ein feuchtes und schmieriges Aussehen besitzen, statt des mehr trocknen und runzligen Aussehens der Tb I-Culturen.

Mit Ausnahme von einigen französischen Autoren, insbesondere von Nocard, welcher zuerst die morphologische und culturelle Transformation von Säugethiertuberkelbacillen in charakteristische ℌTb mit Hülfe der Passage durch den Hühnerkörper verwirklicht hat, wurden ziemlich allgemein die ℌTb als eine stabile Sonderart proclamirt.

Ich bin nun in der Lage, auf Grund von gemeinschaftlich mit Dr. Römer ausgeführten Untersuchungen vom phylogenetischen Gesichtspunkt aus die Artgleichheit unserer ℌTb mit Tb II (RdTb.) zu beweisen.

Unsere ℌTb. besitzen wir in Reinkultur seit dem Jahre 1901. Sie stammen her von 2 Hühnern, welche uns aus einem in der Nähe von Marburg gelegenen Waldgut in schwer krankem Zustande übergeben wurden mit folgenden anamnestischen Daten.

Wie auf vielen anderen Gütern unserer Provinz sind auch auf diesem Waldgut die Rinder von der Tuberculose stark heimgesucht. Da geschah es im Jahre 1900, dass ca. 40 Hühner von einem ausgeschlachteten und auf dem Gutshof liegengebliebenen stark tuberculösen Rinde die Eingeweide frassen. 3 Monate später wurden einige Hühner krank und starben; im Laufe der nächsten Monate häuften sich die Todesfälle und im August 1901 waren bloss noch 2 Hühner am Leben, aber auch schon krank; das sind eben die uns

zur Untersuchung übergebenen Hühner. Beide wurden bei der Section tuberculös gefunden. Die von ihnen gewonnenen Reinculturen zeigten alle auch sonst bekannten morphologischen und culturellen Charaktere der Hühnertuberculosebacillen; in einer anderen Beziehung verhielten sie sich aber wesentlich anders: während sonst berichtet wird, dass die krankmachende Wirkung von Hühnertuberculosebacillen für Säugethiere relativ gering ist, zeigten unsere Culturen für Meerschweine, Kaninchen und Rinder annähernd die krankmachende Energie unserer ℜ𝔡Tb.

Wird durch die Geschichte unserer ℌTb und durch ihre Virulenz die phylogenetische Zusammengehörigkeit mit den Erregern der Rindertuberkulose des Waldgutes bewiesen, so erblicke ich einen weiteren und womöglich noch stärkeren Beweis für die Zusammengehörigkeit in der Thatsache, dass meine gegen ℜ𝔡Tb (TbII) immun gewordenen Rinder auch gegen die ℌTb Immunität erlangt haben und umgekehrt.

Trotz aller Verschiedenheit der Culturen, trotz recht wesentlicher Unterschiede, wie ich noch hinzufügen will, in dem anatomischen Aussehen der durch sie bei kleinen und grossen Versuchstieren bewirkten Krankheitsprodukte, haben wir, wie mir scheint, das volle Recht, die Artgleichheit der ℜ𝔡Tb und unserer ℌTb zu betonen. Ich bringe das zum Ausdruck, indem ich unsere Original-ℌTb und die vielen Modifikationen, welche wir von ihnen durch zahlreiche Tierpassagen gewonnen haben, als Abart der TbII., mit „TbIIa“ kennzeichne.

Wie vom Rinde, so können höchstwahrscheinlich die Hühner auch vom Menschen, z. B. durch das Fressen tuberkulöser Sputa, tuberkulös werden. Ich möchte hier die Vermutung aussprechen, dass gerade die für Säugetiere wenig virulenten ℌTb anderer Autoren als Abart der TbI anzusehen sind.

Ganz sicher wissen wir durch die schönen Arbeiten von Prof. Arloing aus Lyon, dass vom Menschen stammende Tb-Culturen durch eine eigenartige Behandlung, bei welcher hoher Glyceringehalt und häufiges Schütteln eine wesentliche Rolle spielen, in eine unseren ℌTb culturell sehr ähnliche Modifikation umgewandelt werden können. Die Gruppe unserer Tb-Arloing-Culturen, welche sich namentlich durch eine geringe Virulenz für Meerschweine von unserer TbIIa-Gruppe stark unterscheidet, nennen wir in unserem Institut TbIa.

Wir kommen jetzt zu der Frage, wie es mit den Beziehungen unserer Gruppen TbI. und TbII zu einander steht, ob sie gleichfalls phylogenetisch zusammen gehören, oder ob sie gar keine Uebergänge zeigen und scharf von einander zu trennen sind?

Ich finde die Unterschiede zwischen TbI und TbII viel geringer, als die zwischen TbI und TbIa; ich finde, dass es vom Menschen herstammende Culturstämme giebt, die eine sehr geringe krankmachende Energie für Rinder besitzen, und andere, welche ebenso oder noch mehr virulent sind für Rinder als manche vom Rinde stammenden Tuberkelbacillen, und ich finde, dass alle Argumente zu Gunsten der Lehre, dass ℜ𝔡Tb für den Menschen unschädlich sind, auf sehr schwachen Füssen stehen; im schroffen Gegensatz dazu habe

ich allen Grund zu der Annahme, dass die RdTb ganz im Allgemeinen eine höhere Virulenzstufe der Tuberkelbacillen repräsentiren, und dass sie auch für den Menschen, ceteris paribus, schädlicher sind als MschTb (von Menschen stammende Tuberkelbacillen).

Thatsächlich kann freilich auch auf dem Gebiet der Tuberkuloseinfektion der Satz seine Geltung behalten: homo homini lupus, aber nicht deswegen, weil die MschTb den RdTb an Infektionskraft für den Menschen überlegen sind, sondern weil die Gelegenheit zur Infektion des Menschen mit Rindertuberkulose nur unter besonderen Umständen gegeben ist.

Man hat früher die Infektion von RdTb für den Menschen mit dem Einwand bestritten, dass doch bei der so grossen Verbreitung der Rindertuberkulose und den nicht sehr rigorösen Cautelen zur Verhütung der Infektion mit tuberkelbacillenhaltigen Nahrungsmitteln, welche vom Rinde stammen (mit dem Fleisch, mit der Milch und der Butter), die Darmtuberkulose bei obducirten Menschen sehr viel häufiger gefunden werden müsste, als das in Wirklichkeit der Fall ist. Man hat aber bei diesem Einwand noch nicht mit der jetzt ziemlich allgemein anerkannten Thatsache gerechnet, dass die alimentären Tuberkulose-Infektionen zur mesenterialen, bronchialen und pulmonalen Tuberkulose führen können, ohne dass die Darmwand an der Durchtrittsstelle die Zeichen einer tuberkulösen Infektion aufweist. Uebrigens ist bei kleinen Kindern die Darmtuberkulose gar nicht so selten (Heller, Raw, Beitzke); und wenn die Darmtuberkulose bei erwachsenen Menschen relativ selten vorkommt, trotzdem so viele Menschen an offener Lungentuberkulose leiden und zweifellos dann immerfort mit dem Speichel den Intestinaltraktus zu inficiren Gelegenheit haben, so sollte das eigentlich viel mehr auffallend erscheinen, wie das Ausbleiben der Darmtuberkulose nach dem Genuss von TbRd-haltigen Nahrungsmitteln.

Die ganze Infektionsfrage nimmt sofort ein anderes Gesicht an, wenn wir die nicht mehr wegzuleugnende Thatsache uns klar zum Bewusstsein bringen, dass für die krankmachende Wirkung eines und desselben Tuberkelbacillenstammes vielerlei zu berücksichtigen ist; nicht bloss seine Virulenz, nicht bloss seine Dosirung, auch nicht bloss die Eingangspforte für das Virus, sondern ausserdem noch der physiologische Zustand des infektionsbedrohten Individuums und die Infektionsgelegenheit; also diejenigen Infektionsbedingungen, welche unter den Pettenkofer'schen Begriff der individuellen, der zeitlichen und der örtlichen Disposition fallen.

4. Vier specifisch wirksame Derivate der Tuberkelbacillen.

Alexander Schmidt beschreibt in seiner „Blutlehre" (1902) — cfr. S. 50 und 51 dieses Heftes — 5 Substanzgruppen, welche er aus animalischen Körperzellen mit Hilfe eigenartiger Extraktionsmethoden isoliert und mit folgenden Namen bezeichnet hat:

1. Zymoplastische Substanz,
2. Cytoglobin,
3. Präglobulin,
4. Cytin,
5. Ferment (Fibrinferment).

Zum Zweck der Isolierung der vier erstgenannten Substanzgruppen hat A. Schmidt eine Methode benutzt, welche ich mutatis mutandis auf die Tuberkelbacillen angewendet habe. Ich gewann dabei vier analoge Substanzgruppen (Z, V, Gl und C).

Als Ausgangsmaterial habe ich Bouillonkulturen von Tb-Stämmen mit verschiedener Virulenz benutzt. Nach möglichst vollständiger Befreiung der Tb von den flüssigen Kulturbestandtheilen bleibt eine teigige Masse zurück. Die nachstehend beschriebene Verarbeitung dieser Masse (RI) zu Z, V, Gl und C ist als Instituts-Instruktion von mir ausgearbeitet worden für diejenigen von meinen Mitarbeitern, welche an meinen Tuberkulosearbeiten beteiligt gewesen sind. Das Übersichtsschema am Ende dieser Instruktion dient uns zur Eintragung der quantitativen Ergebnisse einzelner Operationen, von welchen ich im therapeutischen Theil ausführlich berichten werde. An dieser Stelle soll nur summarisch erwähnt werden, dass der in Tuberkulinwerthen berechenbare toxische Antheil der Tuberkelbacillen hauptsächlich gebunden ist an die wasserlösliche V-Substanz, und dass ich bis jetzt keine Ausnahme gefunden habe von der Regel, welcher zufolge die V-Substanz in Trockenform pro 1 gr um so höheren Tuberkulinwerth (cfr. meine Definition des + M^{tb}sk.-Werthes im 5. Heft dieser Beiträge) erkennen lässt, je höhere Virulenz der verarbeitete Tuberkelbacillenstamm besitzt.

Institutions-Instruktion.

1. Verarbeitung der Tuberkelbacillen (RI) zu Z und RII.

Von den noch feuchten Tuberkelbacillen wird ein Gewichtsteil mit 10 Teilen Alkohol (96 %) im Messgefäss 24 Stunden lang unter mehrmaligem Umrühren digeriert. Dann wird der Alkohol abgegossen und durch ebensoviel frischen (96 %) Alkohol ersetzt. Diese Operation wird 4 Tage lang hintereinander wiederholt,

Die alkoholischen Flüssigkeiten werden vereinigt und eingedampft wonach ihre Trockensubstanz (Z) bestimmt wird bei 110°.

Auf grossem Filter werden die Z-freien Bacillen zuerst mit 96° Alkohol, dann mit absolutem Alkohol, zuletzt mit Äther gewaschen. Die alkohol- und ätherfreie Substanz wird im Vacuum getrocknet. Sie besteht aus V, Gl und C. Die Trocknung geschieht folgendermassen:

Im zusammengeklappten Filter wird R II zwischen frischem Filtrierpapier vom Äther befreit, der Rückstand vom Filter mit einem Spatel sorgfältig entfernt, zerkleinert, in Glasschalen ausgebreitet und hier zuerst lufttrocken gemacht, schliesslich im Vacuum über Chlorcalcium 2—3 Tage lang noch weiter getrocknet.

II. Verarbeitung von R II zu V und R III.

Die trockene Masse (R II) wird gewogen, mit dem 30fachen Gewicht destillierten Wassers allmählich verrieben, 24 Stunden mit dem Wasser digeriert, dann centrifugiert, wonach man eine wässerige Lösung von V und einen aus Gl und C bestehenden Rückstand erhält. Die V-haltige Flüssigkeit wird eingeengt bis zu $^1/_6$ des ursprünglichen Volums. Die eingeengte Flüssigkeit wird mit dem 15fachen Volum Alkohol gefällt, im Vacuum getrocknet, gewogen und unter Luftabschluss an einem kühlen Orte aufbewahrt.

Der Rückstand wird mit destilliertem Wasser solange gewaschen — Entfernung der Waschwässer durch Centrifugieren — bis die Waschflüssigkeit mit conc. Essigsäure beim Kochen keine Opalescenz gibt. Der im Vacuum schliesslich getrocknete und gewogene Rückstand (R III) soll sorgfältig von Luft, Licht und Feuchtigkeit fern gehalten werden.

III. Verarbeitung von R III zu Gl und C.

1. Digestion des getrockneten Rückstandes (R III) mit 10 % NaCl-Lösung 24 Stunden lang (1 : 10).

2. Der von der Flüssigkeit befreite Bodensatz wird gewaschen mit 10 % NaCl-Lösung solange, bis die abcentrifugierten Waschwässer nach der Neutralisation mit wenig Essigsäure keine Opalescenz geben, wenn sie hinterher erhitzt werden.

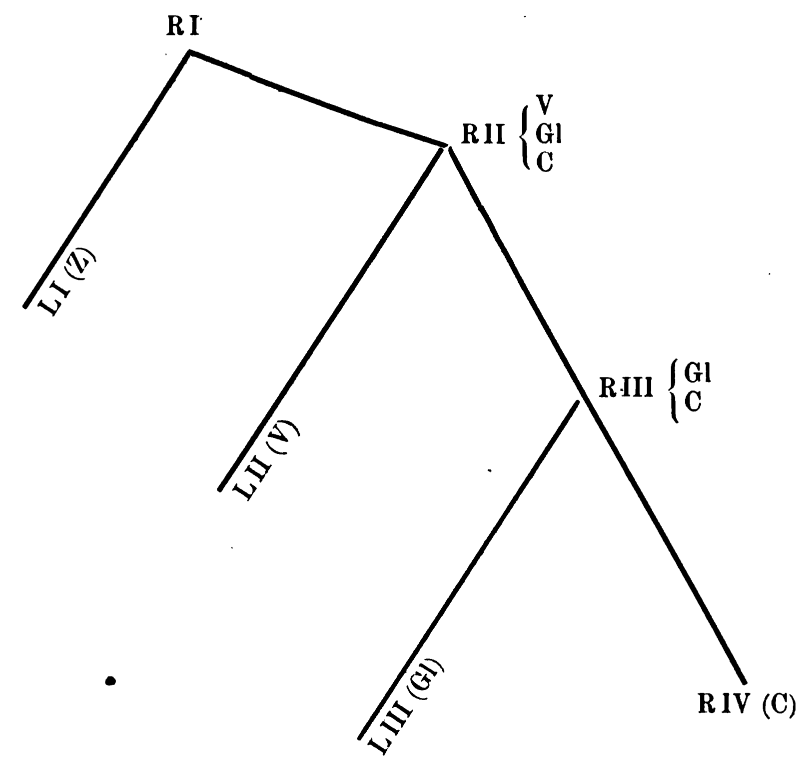
3. Trennung des ungelösten Rückstandes von der Flüssigkeit durch Centrifugieren und Alkoholbehandlung (70 % Alkoholgehalt).

4. Auswaschen des Niederschlags durch fortgesetztes Centrifugieren mit successive immer mehr concentriertem (80—96 %) Alkohol solange, bis die Waschflüssigkeit keine Chlor-Reaktion gibt.

5. Trocknung im Vacuum bei Zimmertemperatur. Die 10 %ige Kochsalzlösung (L III) enthält die Gl-Substanz, welche durch 80 %igen Alkohol vom Kochsalz befreit und als Trockensubstanz gewonnen werden kann.

IV.

Der gereinigte Rückstand enthält die „Restbacillen", welche durch weitere Verarbeitung (Zerkleinerung und wiederholte Auswaschung mit verschiedenen Extractionsmitteln) in TC-Substanz verwandelt werden.



Am eingehendsten habe ich bisher die toxischen und therapeutischen Eigenschaften der C-Substanz, d. h. die resorptionsfähig gemachten Restbacillen studiert. Dabei konnte die Thatsache festgestellt werden, dass man mit Hilfe der C-Substanz nicht bloss Rinder, Ziegen, Schafe und Kaninchen, sondern auch Meerschweinchen gegenüber der krankmachenden Wirkung von solchem Tuberkulosevirus immunisieren kann, welches Kontrollthiere tuberkulös macht.

Diese Thatsache hat eine grundlegende Bedeutung für meine experimentell-therapeutischen Studien gewonnen. Früher nämlich, bevor ich die Tuberkelbacillen in der oben beschriebenen Weise verarbeitet habe, wollte es mir auf keine Weise gelingen, mit todtem Kulturmaterial tuberkulosetherapeutische Wirkung zu erreichen. Im 5. Heft meiner Beiträge habe ich mich auf S. 13 in dieser Beziehung dahin ausgesprochen, dass, wenn zerkleinerte Tb-Präparate, alte Vacuum-Tb-Präparate, getrocknete tuberkulöse Organe usw. zu Schutz- und Heilzwecken Anderes und Besseres leisteten, als das Koch'sche Alt-Tuberkulin, ich geneigt bin, dafür den Gehalt an noch lebensfähigem Tuberkulosevirus verantwortlich zu machen. Diese meine frühere Überzeugung von der Unfähigkeit des abgetödteten Tuberkulosevirus zur Immunitätserzeugung hat zur Ausarbeitung desjenigen Tuberkulose-Immunisierungsverfahrens geführt, welches jetzt unter dem Namen „Bovovaccination" in die Praxis eingeführt ist zum Zweck der Rindertuberkulosebekämpfung. Demgegenüber hat die Erkenntnis,

dass auch mit todten, oder wenigstens mit nicht mehr vermehrungsfähigen Kulturprodukten Tuberkulose-Immunität erzeugt werden kann, ein anderes Schutzimpfungsverfahren für Rinder zutage gefördert, welches ich unter dem Namen „Tuberkulase-Verfahren“ am 8. Februar 1906 (cfr. S. 117ff. dieses Heftes) im Deutschen Landwirthschaftsrath angekündigt und bis auf Weiteres für praktische Versuche durch folgende Gebrauchsanweisung festgelegt habe.

Gebrauchsanweisung für die Tuberkulase zum Zweck der Rindertuberkulosebekämpfung.

Bis auf weiteres soll die Dosierung der Tuberkulase für therapeutische Zwecke, sowohl für ausgewachsene Rinder wie für Kälber, für tuberkuloseverdächtige wie für unverdächtige Tiere, gleichmässig gestaltet werden. Es wird begonnen mit der subkutanen Einspritzung von 0,025 kcm (= 1 I. E.), 5 Tage später werden 0,05 und wiederum 5 Tage später 0,1 kcm eingespritzt. Es empfiehlt sich, die Abmessung so vorzunehmen, dass man probeweise mit einer feinäquilibrierten Pipette 1 kcm Tuberkulase aufsaugt und dann ausrechnet, wieviel Tropfen aus dieser Pipette herausgefallen sind, wenn 1 kcm daraus entleert ist. Man lässt dabei die Tropfen in die Originalflasche zurückfallen, sodass auf diese Weise kein Verlust durch diesen Vorversuch entsteht. Unsere Pipetten lassen aus 1 kcm fast genau 40 Tropfen herausfallen, sodass 1 Tropfen einer I. E. entspricht.

Um nun die Tuberkulase zur Einspritzung fertig zu machen, stellen wir uns daraus eine Emulsion her, welche 1 kcm Tuberkulase in 100 kcm Flüssigkeit enthält. Das geschieht in der Weise, dass man die Tuberkulase mit Wasser zusammen mischt und stark umschüttelt, was unmittelbar vor dem Gebrauch noch zu wiederholen ist. Will man beispielsweise bloss eine I. E. einspritzen, so lässt man aus der Pipette von obengenannter Beschaffenheit einen Tropfen in ein mit 2,5 kcm Wasser beschicktes Reagensglas hineinfallen, schüttelt die Flüssigkeit, bis eine gleichmässige Emulsion entstanden ist, saugt die Flüssigkeit in die Spritze und macht dann alsbald hinterher die Einspritzung. Die Emulsionen sind immer erst kurz vor dem Gebrauch herzustellen.

Wir werden zukünftig die Tuberkulase in solcher Form verschicken, dass auf den Fläschchen die Zahl der I. E. angegeben ist unter Zugabe von geaichten Pipetten oder Tropfenzählern. Bei der Tuberkulasebehandlung sind folgende Tiergruppen zu unterscheiden:

1. Fertige, nicht bovovaccinierte und nicht auf Tuberkulin reagierende Milchkühe.
2. Saugkälber jeder Art, wenn sie nur klinisch gesund erscheinen; und zwar sollen die Saugkälber sobald als möglich nach der Geburt die erste Einspritzung bekommen. Wir haben ohne jeden Schaden am 5. Lebenstage die erste Einspritzung gemacht, möchten aber glauben, dass auch schon am ersten oder zweiten Lebenstage unbedenklich die Einspritzung vorgenommen werden kann.
3. Bovovaccinirte Rinder.

Für diagnostische Zwecke ist die Methodik von uns noch nicht endgültig ausgearbeitet. Vorläufig empfehlen wir mit einer I. E. zu beginnen und falls darnach keine Reaktion eintritt, 5 Tage später die 5fache Dosis (= 0,125 kcm = 5 I. E.) einzuspritzen. Milchkühe, welche nach beiden Einspritzungen keine erhebliche Fieber-Reaktion gezeigt haben, brauchen nicht weiter behandelt zu werden, da diese diagnostische Tuberkulase-Impfung gleichzeitig voraussichtlich auch ausreichende Schutzwirkung entfaltet. Von den reagierenden Tieren, falls es sich um Milchkühe handelt, sind zweckmässiger Weise nur die wirtschaftlich wertvollen und klinisch ganz gesund erscheinenden Tiere weiter zu beobachten und eventl. weiter zu behandeln. Die Behandlung würde in der Weise zu geschehen haben, dass man etwa 6 Wochen die Tiere sich selber überlässt und dann eine Therapie beginnt mit anfänglich sehr kleinen Dosen ($^1/_{10}$ I. E.) die weiterhin systematisch verdoppelt werden, solange bis die Dosis von 5 I. E. erreicht ist.

Was die Kosten dieser Behandlung angeht, so wird die I. E. mit 25 Pf. berechnet, sodass die typische Behandlung mit im ganzen 7 I. E. = 1,75 Mk. kostet. Die diagnostische einmalige Einspritzung, welche der Tuberkulinbehandlung entspricht, kommt auf 25 Pf. zu stehen. Die zweite Einspritzung von 5 I. E. wird bei tuberkulösen Tieren wohl nur ausnahmsweise zu machen sein, da schon die erste Einspritzung von einer I. E. eine positive Reaktion auszulösen pflegt.

Marburger Behringwerk.

Dr. Siebert.

Diese Gebrauchsanweisung haben solche Viehbesitzer erhalten, welche versuchsweise das neue Verfahren der Perlsuchtbekämpfung bei sich einführen wollen, um mitzuarbeiten an der Beantwortung der Frage, ob die vielversprechenden Erfolge des Tuberkulase-Verfahrens in meinen eigenen Tierversuchen auch anderwärts bestätigt werden. Erst wenn eine grössere Statistik mit günstigen Ergebnissen vorliegen wird, gedenke ich die allgemeine Einführung der Tuberkulase-Therapie zu befürworten.

Der Tuberkulase-Impfstoff wird von mir hergestellt durch Behandlung von Tuberkelbacillen mit Chloralhydrat. Trotzdem die Bacillen in der Tuberkulase ihre Säurefestigkeit noch in stark ausgeprägtem Grade besitzen, sind sie doch so sehr verändert worden, dass sie vom subkutanen Gewebe aus glatt resorbirt werden. Die tuberkelbildende Fähigkeit haben sie vollständig eingebüsst bei der von mir vorgeschriebenen Anwendungsweise; sie haben aber noch die Fähigkeit behalten, die mit ihr vorbehandelten Individuen tuberkulinüberempfindlich zu machen. Eine Infektionsgefahr für die mit der Tuberkulase arbeitenden Menschen ist vollkommen ausgeschlossen.

Neben der zur Rindertuberkulosebekämpfung bestimmten Tuberkulase, welche die Consistenz einer weichen Paste hat und in ihrem Aussehen erinnert an wachshaltigen Honig, wird von mir noch ein der Tuberkulase verwandtes Präparat studirt, welchem ich den Namen Tulase gegeben habe.

Dieses in concentrierter Form vollkommen klare und durchsichtige Präparat hat die Consistenz und das Aussehen von flüssigem Honig, welcher aus angeschnittenen Honigwaben freiwillig ausfliesst oder durch Centrifugieren aus ihnen gewonnen wird („Jungfernhonig" und „Schleuderhonig").

Voraussichtlich wird dieses Präparat es sein, welches ich zur isopathischen Immunisirung menschlicher Individuen gegenüber der Tuberkulose empfehlen werde. Von dem Ausfall der im diesjährigen Sommer zum Abschluss gelangenden thierexperimentellen Tulaseprüfung hängt es ab, ob ich für die Freigabe meines aktiv immunisirenden Tuberkulosemittels an Menschenärzte den auf dem vorjährigen Pariser Tuberkulosecongress angekündigten Termin werde einhalten können.

Abgeschlossen am 15. März 1906.

Marburg. R. Friedrich's Universitäts-Buchdruckerei, Inhaber K. Gleiser.

BEITRÄGE
ZUR
EXPERIMENTELLEN THERAPIE
HERAUSGEGEBEN
VON
PROF. DR. E. v. BEHRING, WIRKLICHER GEHEIMER RATH
DIRECTOR DES INSTITUTS FÜR HYGIENE UND EXPERIMENTELLE THERAPIE
DER UNIVERSITÄT MARBURG.

HEFT 11.

Moderne phthisiogenetische und phthisiotherapeutische Probleme in historischer Beleuchtung.

Von

Prof. E. v. Behring
Wirklichem Geheimen Rath

BERLIN 1906.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW. UNTER DEN LINDEN 68.



